

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN III
PROF. Dr. WOLFGANG HERR
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE GRAFT-VERSUS HOST DISEASE DER LEBER

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthäus R. Zerditzki

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN III
PROF. Dr. WOLFGANG HERR
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE GRAFT-VERSUS HOST DISEASE DER LEBER

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthäus R. Zerditzki

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ernst Holler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Teufel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Dezember 2015

Für meine Familie
und R

Inhalt

1.	Einleitung	
1.1	Die Graft vs. Host Disease	1
1.2	Der klinische Verlauf der GvHD	1
1.2.1	Der zeitliche Ablauf	1
1.3	Die akute Graft vs. Host Disease	
1.3.1	Outcome - Die akute Graft vs. Host Disease	2
1.3.2	Die Therapie der akuten Graft vs. Host Disease	4
1.4	Die chronische Graft vs. Host Disease	
1.5.1	Outcome - Die chronische Graft vs. Host Disease	5
1.5.2	Die Therapie der chronischen Graft vs. Host Disease	5
1.5	Die Prävention der Graft vs. Host Disease	7
1.6	Die Grundlagen der Graft vs. Host Disease	9
1.7	Die Pathophysiologie der akuten Graft vs. Host Disease	10
1.7.1	Die Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen	12
1.7.2	Die Vermehrung, Aktivierung und Wanderung der Spender-T-Lymphozyten	13
1.7.3	Die Zerstörung des Zielgewebes	15
1.8	Überblick über die allogene Stammzelltransplantation	15
1.8.1	Die Indikation zur Stammzelltransplantation	16
1.8.2	Die Voraussetzungen für eine Stammzelltransplantation	16
1.8.3	Die Komplikationen einer Stammzelltransplantation	
1.8.3.1	Früh-Komplikationen	17
1.8.3.2	Spät-Komplikationen	17
1.9	Die Zielsetzung der Arbeit und das methodische Vorgehen	18
2.	Material und Methode	
2.1	Das Patientenkollektiv	19
2.2	Spenderkollektiv und transplantationsabhängige Risikofaktoren	22
2.3	Auswertungskriterien	24

2.3.1 Die Cyclosporin-A-Toxizität	24
2.3.2 Die septische Hepatopathie der Leber	25
2.3.3 Die Graft vs. Host Disease der Leber	26
2.3.4 Veno-Occlusive-Disease	27
2.3.5 Andere Erkrankungen	27
2.3.6 Die Dokumentation der Erkrankungen	28
2.4 Die Statistische Methodik	29
 3. Ergebnisse	
3. 1 Hepatopathien nach allogener SZT: Beschreibung	30
3.1.1. Häufigkeiten der einzelnen Hepatopathien	30
3.1.2. Andere Hepatopathien	31
3.1.3. Genaue Darstellung der Graft versus Host Disease der Leber	31
3.1.4. Zeitpunkt des Auftretens der Hepatopathien	33
3.1.5 Charakteristische Laborwerte bei Hepatopathien	
3.1.5.1 Cyclosporin-A-assoziierte Toxizität	34
3.1.5.2 Septische Hepatopathie	34
3.1.5.3 Graft versus Host Disease der Leber	35
3.1.5.4 VOD	35
3.1.5.5 Andere Hepatopathien	35
3.2.1 Prognose der Hepatopathien	36
3.2.2 Prognose der isolierten Leber GvHD im Vergleich zur kombinierten Leber GvHD	37
3.3 Risikofaktorenanalyse	
3.3.1 Kreuztabellen	
3.3.1.1 Cyclosporin-A-Assoziierte Toxizität	39
3.3.1.2 Graft vs. Host Disease der Leber	40
3.3.1.3 Veno-Occlusive-Disease	42
3.3.2 Zeitabhängige Cox Regression	44
3.4 Risikofaktoren für TRM bei Patienten mit Leber GvHD	45
 4. Diskussion	
4.1 Inzidenz und Überleben bei Hepatopathien	

4.1.1 GvHD	49
4.1.2 VOD	50
4.1.3 Cyclosporin A assoziierte Toxizität	51
4.2 Risikofaktorenanalyse	
4.2.1 Bekannte GvHD Risikofaktoren	52
4.2.2 Spezielle Genetische Risikofaktoren	
4.2.2.1. NOD2/CARD 15	56
4.2.2.2. Andere Häufige genetische Risikofaktoren	59
4.3 SNP-8 als signifikante GvHD Risikofaktor	60
4.4 Risikofaktoren für die Veno-Occlusive-Disease	62
4.5 Risikofaktoren für Cyclosporin assoziierte Hepatotoxizität	62
4.6 Konditionierung als Risikofaktoren für TRM bei gleichzeitig vorliegender Leber-GvHD	63
4.7 Kritische Wertung der Arbeit	64
4.8 Zukünftige Ansätze und Perspektiven	64
 5. Zusammenfassung	 66
6. Literaturverzeichnis	68
7. Anhang	
Tabellenverzeichnis	90
Abbildungsverzeichnis	91
Abkürzungsverzeichnis	92
Danksagung	94
Erklärung	95
Lebenslauf	96

1. Einleitung

1.1 Die Graft vs. Host Disease

Im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation stellt die Graft vs. Host Disease, die im Folgenden durch GvHD abgekürzt wird, eine zentrale Komplikation dar. Circa 30 bis 40% aller Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) von Geschwistern und 40-70%, die eine SZT von unverwandten Spendern erhalten, entwickeln eine GvHD (Wojnar et al, 2006). Bei weltweit ca. 50.417 durchgeführten Stammzelltransplantationen ergibt dies mindestens 15.125 behandlungsdürftige Patienten (Gratwohl et al, 2010). Dabei wird stadienabhängig eine Morbidität und Mortalität von ca. 30-50 % auftreten. Somit ist die GvHD ein nicht zu vernachlässigender Faktor für das Überleben dieser Patienten. Der Ausdruck „Graft vs. Host“ beschreibt eine Immunreaktion bei Transplantation von Fremdgewebe, in dem sich immunkompetente Zellen eines Spenders - die HLA Antigene des Empfängers- erkennen und in einer Immunreaktion das Zielgewebe attackieren und zerstören (Ferrara, Deeg, 1991). Erstmals beschrieben wurde die GvHD im Rahmen der Arbeiten von Bekkum (van Bekkum et al, 1967), der bemerkte, dass bei Mäusen, die aufgrund einer hohen Radiodosis eine Knochenmarksaplasie bekamen, die Verabreichung von fremden Knochenmark zur Ausbildung einer sogenannten „sekundären Erkrankung“ oder auch „runt disease“ führte. Diese Erkrankung war gekennzeichnet durch Diarrhöe, Gewichtsverlust, Hautveränderungen und Leberveränderungen. Dieses Phänomen wurde später als „Graft vs. Host Reaktion“ bezeichnet.

Im Mittelpunkt der folgenden Arbeit soll die GvHD der Leber stehen. Die GvHD der Leber tritt im Schnitt bei 20% der Patienten auf (MacMillian et al, 2002; Robin et al, 2009; Lee et al, 2005). Dabei wurde festgestellt dass die Inzidenz in den letzten Jahren von 36% konstant auf den 20% gesunken ist (Gooley et al, 2010). Zudem stellt die Leber-GvHD eine schwierig zu behandelnde Erkrankung dar, da sie schlechter als die GvHD anderer Organe auf Therapieversuche anspricht und somit zu einer erhöhten Inzidenz der therapie-assoziierten Mortalität führt (Weisdorf et al, 1990).

1.2 Der klinische Verlauf der GvHD

1.2.1 Der zeitliche Ablauf

Definiert wurde die akute Form der GvHD als Erkrankung die in den ersten 100 Tagen nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftritt. Die chronische Form hat ihr Auftreten definitionsgemäß nach 100 Tagen, sie kann aber schon einen Monat nach der Transplantation auftreten (Sullivan et al, 1992). Historisch bedingt wird die chronische GvHD in eine erweiterte, also therapiebedürftige Form und in eine lokalisierte Form eingeteilt (Shulman et al, 1980). Die chronische Form kann sich aus einer bereits bestehenden akuten GvHD entwickeln, erst nach einem krankheitsfreien Intervall erscheinen oder ohne eine vorangegangene GvHD völlig neu (de novo) entstehen. Da der Definitionsansatz von Shulman nicht zufriedenstellend war, entschied man sich für eine neue umfassendere Definition. Ein neuer Ansatz durch das National Institute of Health berücksichtigt nun eine spät auftretende Form der akuten GvHD, nach Tag 100 (late onset), und eine Form in der die akute mit der chronischen Form überlappt (Filipovich et al, 2005). Die Form der late-onset-GvHD korreliert hierbei mit der häufiger werdenden RIC (Ferrara et al, 2009).

1.3 Die akute Graft vs. Host Disease

Die GvHD kann sich je nach Form, das heißt, akut oder chronisch, an verschiedenen Lokalisationen des Körpers manifestieren. Bevorzugte Orte für eine akute GvHD sind der Gastrointestinaltrakt, die Leber und die Haut. Martin konnte zeigen, dass dabei vor Therapiebeginn 81% auf die Haut entfällt, 54% auf den Gastrointestinaltrakt und 50% auf die Leber vor Therapiebeginn (Martin et al, 1990). Die Schwere der Erkrankung wird mithilfe morphologischer klinischer Kriterien bewertet, die von Glucksberg und Thomas definiert worden sind (siehe Kapitel Material und Methode).

Die Haut stellt hierbei das am häufigsten und am frühesten betroffene Organ des Empfängers dar. Häufig korreliert das Auftreten einer Haut-GvHD mit erfolgreichen Anwachsen der Spender-Stammzellen, auch Engraftment genannt (Jacobsohn, Vogelsang, 2007; Johnson, Farmer, 1998). Je nach Grad der Erkrankung kann sich nun ein makulopapulöses juckendes Erythem ausbilden, welches sich auf dem Körper ausbreitet mit Ausnahme der Kopfhaut. Das höchste Stadium ist gekennzeichnet durch Blasenbildung mit nachfolgender Separierung der Haut (Ferrara, Deeg, 1991). Zudem sind auch Ulzerationen mit Blasenbildung beschrieben. Histologisch charakteristisch sind Apoptosen an der Basis dermalen Krypten (Vogelsang et al, 2003).

Die Erkrankung der Leber zeichnet sich durch ein erhöhtes Bilirubin $>2\text{mg/dL}$ und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase aus. Sie kann aber auch nur durch eine Erhöhung der Transaminasen auffallen (Akpek et al, 2002; Meli'n-Aldana et al, 2007; Strasser et al, 2000; Fujii et al, 2001). Diese Sonderform wird als Hepatitis-ähnliche GvHD bezeichnet. Neben diesen Leberfunktionsparametern wird auch nach neuen prädiktiven Biomarkern gesucht. In einer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Biomarker REGG3alpha, HGF und das Cytokeratinfragment 18 bei der Leber Graft vs. Host Disease erhöht sind, aber nur HGF und REGG3alpha einen Vorhersagewert bezüglich der Mortalität innerhalb eines Jahres ohne Krankheitsrückfall haben (Harris et al, 2011). Histopathologisch zeigt sich bei der durch Bilirubinanstieg gekennzeichneten GvHD eine portale lymphozytäre Infiltration mit Schädigung bis Zerstörung der kleinen Gallengänge mit Kernpolymorphismen und einer Pericholangitis (Farthing et al, 1982; Sloane et al, 1980).

Der Endzustand der hepatischen cGvHD wird als vanishing bile duct syndrom bezeichnet, dabei werden die Gallengänge T-Zell vermittelt attackiert und es kommt zu einer Duktopenie (Shulman et al, 1988, Ferrara, Deeg, 1991). Differentialdiagnostisch davon abzugrenzen sind die Veno-Occlusive-Disease, virale Entzündungen der Leber, toxische Medikamentennebenwirkungen, ein Eisenüberladung durch Transfusionen und eine Sepsis mit Organversagen der Leber. Diagnostisches Mittel der Wahl stellt eine Leberbiopsie dar, jedoch geht mit einer Biopsie immer ein potentielles Blutungsrisiko einher - insbesondere für Patienten nach einer SZT, die thrombozytopen sind.

Volumige Diarrhoe ($>1,5\text{ L/D}$), teilweise blutig, Tenesmen, Übelkeit und Gewichtsverlust kennzeichnen die GvHD des Gastrointestinaltraktes. Das histopathologische Korrelat konnte durch Shulman in Biopsien der Rektalschleimhaut von 52 Patienten gefunden werden. Er konnte zeigen, dass es bei der gastrointestinalen GvHD-Disease zu einer Einwanderung von Lymphozyten, Eosinophilen und Plasmazellen mit Kryptenabszessen kommt (Shulman et al, 2006). Stellenweise treten auch Lücken in der Basalmembran auf (Galluci et al, 1982). Radiologische Veränderungen zeigen sich im CT durch eine verdickte Darmwand und eine pathologische Dichteerhöhung der Darmmucosa (Donnelly, Morris, 1996). Im Röntgenbild des Abdomens kann man Luft-Flüssigkeitsspiegel und verdickte Darmschlingen erkennen (Bell, Williams, 1988).

1.3.1 Outcome - Die akute Graft vs. Host Disease

Das Outcome wird erheblich bestimmt durch den Schweregrad der GvHD. Martino konnte zeigen, dass die GvHD vom Grad IV ein Langzeitüberleben von ca. 5% aufweist, dem gegenüber steht ein Überleben von 30% bei einem Schweregrad von III. (Martino et al, 1999). Aber bereits ab dem GvHD Grad II kommt es zu einer Erhöhung der Mortalität verglichen mit Grad I (Cahn et al, 2005; Pasquini, 2008).

1. 3. 2 Die Therapie der akuten Graft vs. Host Disease

In der Therapie der akuten GvHD muss zwischen zwei Zuständen unterschieden werden, die jeweils einen anderen pharmakologischen Ansatz benötigen: Diese sind die neuauftretenden GvHD und die steroidrefraktäre GvHD, also das Nichtansprechen bei initialer Steroidtherapie. Ein Therapieversagen ist gekennzeichnet durch Symptomverschlechterung der Organmanifestation innerhalb von 3 Tagen danach sollte eine „Second Line“ Therapie oder „Salvage“ Therapie erwogen werden (Deeg, 2007).

Grundsätzlich werden für die akute GvHD Medikamente aus der Kortikoidsteroidgruppe in Kombination mit Fortführung der prophylaktisch angesetzten Immunsuppression, genutzt. Dabei ist besonders der antiinflammatorische wie auch der Leukozyten hemmende Effekt der Kortikosteroide von Nutzen. Die verabreichte Dosierung reicht von einem Milligramm bis zu 20mg pro Tag/Kilogramm Körpergewicht (Ruutu et al; 1997). Höhere Dosierungen konnten im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (2mg/10mg) keinen positiven Nutzen hinsichtlich der Ansprechrate und des 3-Jahres-Überlebens bringen, jedoch ist bei höherer Dosierung die Morbidität erhöht (Van Lint et al, 1998). Eingeschränkt wird die Nutzbarkeit der Medikamente durch die Nebenwirkungen, wie der erhöhten Infektionsanfälligkeit, Osteopenie und aseptischen Knochennekrosen. Im Allgemeinen kommt es bei ca. 40-50 % der Patienten zu einem Ansprechen der Therapie. Dies ist abhängig von der Ausprägung der GvHD, je schwerer die Erkrankung, desto höher ist das initiale Therapieversagen (Weisdorf et al, 1990; Martin et al, 1990).

Neben der Steroidtherapie hat sich im Laufe der Jahre auch die extrakorporale Photorese als möglicher Therapieansatz etabliert. Entdeckt und als erstes genutzt wurde sie von Edelson in der Behandlung des kutanen T Zell Lymphoms (Edelson et al, 1987). Dem Patienten werden Lymphozyten über das Aphereseverfahren entnommen und mit 8-methoxypsoralen inkubiert. Die anschließende Bestrahlung mit UV-Licht und Reinfusion resultiert in einer erhöhten Apoptoserate (Barr et al, 1998) und in einem Anstieg der

T-regulatorischen Zellen (Gatza et al, 2008). Greinix konnte zeigen, dass durch diese Therapie, insbesondere der steroidrefraktären GvHD, eine komplette Remission bei 86% (Grad 2), 55% (Grad 3) und 30% (4) erzielt wurde. Zudem beträgt das Überleben bei Ansprechen auf die Therapie 59% verglichen mit 11% bei fehlender Reaktion (Greinix et al, 2006). Ein weiterer Bestandteil der Therapie besteht aus der Blockade von TNF- α mit dem Medikament Etanercept. Levine konnte in seiner Studie die Rate an kompletter Remission der GvHD, im Vergleich zu Patienten, die nur mit Steroiden behandelt werden, um 36% erhöhen (Levine et al, 2008). Sollte es unter dieser Therapie zu einer Symptomverschlechterung kommen, müssen die Medikamente gewechselt werden und es wird eine „Salvage“ Therapie eingeleitet. Die Verabreichung von Anti-Thymozyten Globulin konnte im Rahmen der „Second Line“ Therapie hierbei Symptomverbesserungen in 20-50% erbringen, gleichwohl wird der Nutzen aber von der einer erhöhten Infektionsrate eingeschränkt (Arai et al, 2002). Neben diesem klassischen Medikament sind mehrere monoklonale Antikörper in Studien eingebunden, um ihre Wirksamkeit zu beweisen. Darunter fallen die Antikörper Anti-CD2, Anti-CD3 und Anti-CD5. Weitere mögliche Antikörper sind Visilizumab, Alemtuzumab, B-B10 (Antikörper gegen IL 2), MMF, Pentostatin und Sirolimus. Die genaue Besprechung dieser Antikörper kann hier nicht erschöpfend dargelegt werden.

1.4 Die chronische Graft vs. Host Disease

30-70% aller Patienten die eine allogene Stammzelltransplantation durchlaufen, erkranken an einer chronischen GvHD. Drei oder mehr Organe sind bei 50% der Patienten von der chronischen Form betroffen und machen es somit zu der wichtigsten Komplikation bzw. zu den häufigsten Therapie assoziierten Mortalitätsgründen von Langzeit-Überlebenden, in Korrelation mit der Schwere der Erkrankung (Lee et al, 2002, Sato et al, 2011). Allerdings zeigt sich bei Patienten mit einer chronischen GvHD eine erniedrigte Rückfallrate der malignen Grunderkrankung, was auf einen andauernden Graft vs. Leukämie Effekt zurückzuführen ist (Weiden et al, 1981; Sullivan et al, 1989; Horowitz et al, 1990). Die chronische GvHD beschränkt sich allerdings nicht auf die drei Manifestationsorte der akuten Form, sondern kann fast jedes Organ befallen und dabei Autoimmunerkrankungen imitieren. Das am häufigsten befallene Organ ist hierbei die Haut (75%), der Mund (51%-63%), die Leber (29%-51%) und das Auge (22%-33%) (Lee, 2008; Lee, Flowers, 2008). Die Organe zeigen hierbei eine entzündliche wie auch eine fibrotische Komponente (Lee, 2010).

1.4.1 Outcome - Die chronische Graft vs. Host Disease

Schwieriger zu bewerten ist das Outcome der Patienten mit einer chronischen Form der GvHD. Zwar haben die Patienten eine niedrigere Rate an Tumorrelapse (Weiden et al, 1981; Sullivan et al, 1989; Horowitz et al, 1990), was vom ausgeprägten Anti Leukämischen Effekt herrührt (Socié et al, 2011), jedoch treten im Gegenzug erhöht Infektionen auf (Lee, 2010) und die Lebensqualität ist reduziert (Sutherland et al, 1997).

Für eine Aussage zum Langzeitüberleben, muss die cGvHD in eine progrediente beziehungsweise schwere-, und in eine milde cGvHD eingeteilt werden. Hierbei zeigt sich ein Überlebensvorteil bei einer milden cGvHD im Vergleich zu einer progredienten cGvHD (Sullivan et al 1988; Wingard et al 1989; El-Cheikh et al, 2013).

1.4.2 Die Therapie der chronischen Graft vs. Host Disease

In der Therapie der chronischen GvHD muss ebenfalls zwischen einer Primär-Therapie und einer Sekundär-Therapie unterschieden werden. Die Umstellung auf eine sekundäre Therapie sollte bei persistierenden Symptomen von mehr als 8 Wochen erwogen werden (Wolff et al, 2011). Kortikosteroide in Kombination mit einem Calcineurininhibitor stellen hierbei die bevorzugte Medikamentenkombination für die Primärtherapie dar, die mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 3 bis 6 Monaten einhergeht (Wolff et al, 2010). Im Zuge dessen kommt es zu einer durchschnittlichen Ansprechrate von 20% (Martin et al, 2009).

Bei Versagen der initialen Therapie werden immunsuppressive Medikamente, anhand der individuellen medikamentösen Vorbehandlung des Patienten kombiniert. Bevorzugt werden hierbei Kombinationen mit Kortikosteroiden, jedoch sollten diese nach Stabilisierung und Symptomverbesserung langsam reduziert werden, um Langzeitschäden zu verhindern. Sklerosierende Manifestation der chronischen GvHD sollten mit Imatinib und Retinoiden behandelt werden (Wolff et al, 2011). Die extrakorporale Photorese hat eine hohe Ansprechrate von 60% und konnte erfolgreich in der Therapie der chronischen GvHD eingesetzt werden (Couriel et al, 2006).

Beobachtung von Ratanatharathorn haben gezeigt, dass Rituximab Symptome der chronischen GvHD mildert (Ratanatharathorn et al, 2000). In nachfolgenden Studien (Ratanatharathorn et al, 2003; Carella et al, 2007; Zaja et al, 2007) konnte der Nutzen Rituximabs bewiesen werden. Das experimentell eingesetzte Medikament konnte

Symptome der Haut und des muskuloskeletalen Systems lindern. Symptomminderung für die Leber (Carella et al, 2007; Mohty et al, 2008) den Gastrointestinaltrakt (Mothly et al, 2008; Zaja et al, 2007) und die Lunge (Wu et al, 2000) wurden aber auch beschrieben und stellen somit einen möglichen Therapieansatz in der Behandlung der chronischen GvHD dar. Zusammenfassend muss aber weiterhin betont werden, dass vor allem versucht werden sollte, durch Vermeiden von Risikofaktoren die Entstehung einer schweren cGvHD zu verhindern.

1.5 Die Prävention der Graft vs. Host Disease

In 100% der Fälle kommt es zu einer GvHD, falls keine Prävention durchgeführt wird (Sullivan et al, 1986). Deshalb stellt eine sorgfältige Prävention einen wichtigen Faktor für das Überleben dar. Unterschieden wird hierbei zwischen der medikamentösen Prophylaxe und der Aufbereitung von Spenderzellen, wobei beide Verfahren abhängig vom Risikomuster des Patienten komplementär angewendet werden, um eine größtmögliche Risikoreduktion zu erzielen.

Einer der ersten Erfolge in der Entwicklung der medikamentösen Prophylaxe war die Entdeckung, dass Methotrexat (MTX) bei Hunden die eine SZT erhalten, eine GvHD mildern konnte (Storb et al, 1975). Heutige Therapiestandards nutzen die erhöhte Wirksamkeit von Medikamentenkombinationen, bestehend aus Cyclosporin A, MTX, FK506 und Glucokortikoiden (Storb et al, 1986; Storb et al, 1986). Eine gängige Kombination besteht aus Cyclosporin A, einen Calcineurininhibitor und MTX, diese Kombination hat sich in Studien als besonders effektiv gezeigt (Ratanatharathorn et al, 1998; Nash et al, 2000). Jedoch wurde nachgewiesen, dass der Ersatz von Cyclosporin mit Tacrolimus die Rate an GvHD senken kann, wenn auch kein Vorteil bezüglich des Überlebens daraus resultiert (Nash et al, 2000). Erst in einer Studie von Jagasia konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus in Kombination mit MTX die Rate an Therapie assoziierter Mortalität senken kann und das Überleben verbessert. Jedoch zeigt sich dieser Effekt nur in verwandten Spendern und Empfängern (Jagasia et al, 2012). Es ist davon auszugehen, dass Tacrolimus T regulatorische Zellen nicht in der gleichen Art und Weise inhibiert wie Cyclosporin A, sondern sie proliferieren lässt, was in einer erhöhten Toleranz des Transplantates resultiert (Coenen et al, 2006; Kogina et al, 2009).

Wenn rasches Engraftment erforderlich ist, wie bei SZT aus Nabelschnurblut, welches anfällig ist für Transplantatversagen, wird auf Mycophenolatmofetil (MMF) gewechselt

(Bolwell et al, 2004). Zusätzlich zur medikamentösen Immunsuppression wird eine Darmdekontamination mithilfe antibiotischer Medikamente durchgeführt. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Mäuse, die in keimfreier Umgebung aufwachsen und eine SZT erhalten, im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe normal aufgezogener Mäuse, ein verlängertes Überleben und eine geringere Inzidenz einer GvHD aufweisen (Jones et al, 1971; van Bekkum et al 1974, Penack et al, 2010). Weitere pathophysiologische Überlegungen führten zur Annahme dass Leukozyten durch die Anwesenheit bakterieller Bestandteile sensibilisiert werden und eine GvHD Reaktion fördern. Der Einsatz einer prophylaktisch durchgeführten Darmdekontamination führt zu einer erniedrigten Rate an Therapie assoziierter Mortalität, erhöhtem Überleben und einem geringeren Grad an schwererer GvHD (Vossen et al, 1990). Um bei einem hohem Patientenrisiko eine GvHD zu verhindern, wird die pathophysiologisch bedeutsame Zelllinie in der GvHD - die T-Lymphozyten im Transplantat - mithilfe medikamentöser oder mechanischer Hilfe verringert. Die komplette Entfernung der T-Lymphozyten aus dem Transplantat führt zwar zu einer merklich gesenkten Inzidenz der GvHD, jedoch zu schlechterem Engraftment, vermehrten Infektionen und generell schlechterem Langzeitergebnis (Ho et al, 2001). Deshalb werden heutzutage nicht alle T-Lymphozyten entfernt, sondern man beschränkt sich auf die Entfernung der Alloreaktiven, die sogenannte T-Zell Depletion. T-Zellen können anhand ihrer physikalischen Eigenschaften wie ihrer unterschiedlichen Dichte mithilfe von Lectin getrennt, oder durch den Einsatz zytotoxischer Medikamente, Anti T-Zell Serum oder monoklonale Antikörper selektiert werden. Unterschieden werden muss hierbei auch zwischen dem Ort der Applikation, das heißt innerhalb des Körpers, also in vivo, oder außerhalb, ex vivo. Somit kommt man auf 3 bisher angewendete und erprobte Verfahren. Das erste Verfahren ist die negative Selektion der T-Lymphozyten ex vivo, das zweite ist die positive Selektion CD 34+ Stammzellen ex vivo und das dritte Verfahren bedient sich Antikörper gegen T Zellen in vivo (Platzbecker et al, 2004; Urbano-Ispizua et al, 1997; Wagner et al, 2005). Möglich ist auch die Verabreichung von Cyclophosphamid kurze Zeit nach einer SZT, dies kann eine akute GvHD verhindern, dem ungeachtet steht die Bewertung der Langzeitfolgen noch aus (Luznik et al, 2008). Ein anderer vielversprechender Ansatz in der T Zell Depletion nutzt die Veränderung und Manipulation der ko-stimulatorischen T Zell Signalwege, da T Zellen diese Signale benötigen, um vollständig aktiviert zu werden. Blockiert bzw. verändert man den Ablauf kann eine GvHD verhindert und zudem das Engraftment un-

terstützen werden, was zu einer Reduktion der immunsuppressiven Medikamente führen kann (Guinan et al, 1999; Yu et al; 2000).

Die mesenchymalen Stammzellen stellen aufgrund ihrer regenerativen und immunmodulatorischen Eigenschaften einen weiteren möglichen Ansatz in der Prophylaxe und Therapie der GvHD dar (Ghannam et al, 2010a; Ghannam et al, 2010b, Shi et al, 2010). Die Transfusion solcher Zellen konnte die Rate an der akuten GvHD senken, ohne die Mortalität als auch ein Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs zu erhöhen (Lin, Hogan, 2011; Kuzmina et al, 2012). Neben dem präventiven Einsatz können mesenchymale Stammzellen auch in der Therapie steroidrefraktärer GvHD mit Erfolg eingesetzt werden (Le Blanc et al, 2008; Lim et al, 2010; Wernicke et al, 2011).

Da sich keine der Methoden als überlegenes Verfahren erweisen konnte, muss weiter nach neuen Therapieansätzen gesucht werden.

1.6 Die Grundlagen der Graft vs. Host Disease

Die Entstehung einer Graft vs. Host Disease nach den Kriterien von Billingham, der diese durch Beobachtungen in Tierexperimenten im Jahre 1966 in seinen Harvard Lectures aufgestellt hat:

- Das transplantierte Spendergewebe muss immunkompetente Zellen beinhalten.
- Der Empfänger muss Antigenrezeptoren besitzen, die nicht mit denen des transplantierten Gewebes übereinstimmen, damit das Fremdgewebe den Empfänger als fremd erkennt.
- Der Patient darf nicht in der Lage sein, eine effektive Immunreaktion gegen die fremden immunkompetenten Zellen auszubilden.

Billingham zog seine Beobachtungen aus Modellen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, jedoch kann sein Modell auch auf andere Graft vs. Host Erscheinungen angewendet werden. Immuninkompetente Patienten, die ein mit Lymphozyten versehenes Blutprodukt, z.B. ein Erythrozytenkonzentrat bekommen, entwickeln eine transfusionsassoziierte Graft vs. Host Disease (Vogelsang et al, 2003) die mit ähnlichen Symptomen einhergeht - vergleichbar wie nach allogener Stammzelltransplantation.

Im Jahre 1986 konnte Kernan zeigen (Kernan et al, 1986), dass die Schwere der Graft vs. Host Disease abhängig von der Anzahl der transplantierten T-Lymphozyten ist. In vorangegangenen Arbeiten wurde gezeigt, dass eine Reduktion der T-Lymphozyten im Spendergewebe die Entstehungswahrscheinlichkeit einer Graft vs. Host Disease verringert (Kernan et al, 1986). Ferrara entwickelte daraufhin das dreistufige pathophysiologische Modell für die Graft vs. Host Disease und zeigte hierbei die Bedeutung der antigenpräsentierenden Zellen für die Pathophysiologie auf. Neben den T-Lymphozyten und den antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers spielen B-Lymphozyten und T regulatorische Zellen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Graft vs. Host Disease. Die Bedeutung dieser Zellen und die Pathophysiologie soll im nächsten Kapitel besprochen werden.

1.7 Die Pathophysiologie der akuten Graft vs. Host Disease

Die Pathophysiologie der Graft vs. Host Disease besteht im Grunde genommen aus zwei Faktoren. Einerseits sind hier die Spender-Lymphozyten zu nennen, die eine überschießende Immunantwort gegenüber dem Empfänger produzieren, andererseits das Gewebe des Empfängers, welches durch die Grunderkrankung und die medikamentöse beziehungsweise Strahlen-Konditionierung geschädigt wurde (Ferrara et al, 1991). Die Verteilung der GvHD deutet auch auf einen Zusammenhang bezüglich der Belastung mit gramnegativen Bakterien und Viren hin. Organe mit einer großen Oberfläche beziehungsweise hohem Kontakt zu Bakterien und Viren, wie die Leber, der Darm und die Haut, sind am häufigsten von der akuten GvHD betroffen (Ferrara et al, 1999). Im Tiermodell (Cooke et al, 1996) konnte gezeigt werden, dass auch die Lunge betroffen sein kann, was sich als idiopathisches Pneumonie-Syndrom, oder, wie durch Yoshihara beschrieben, als Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS) manifestiert (Yoshihara et al, 2007).

Für ein umfassendes Verständnis der GvHD muss der Einfluss des Major Histocompatibility Complex/MHC (bzw. Human Leukozyte Antigens/HLA) im Menschen angesprochen werden. Erstmals beschrieben wurde der HLA-Komplex von Jean Dausset im Jahre 1958. Es handelt sich um ein polymorphes Gen, d.h. es gibt viele verschiedene Allele oder Varianten für einen Genloкус. Die Hauptaufgabe besteht darin, Fremdgewebe von eigenem Gewebe anhand der HLA zu unterscheiden und falls Fremdgewebe erkannt wird, dieses durch eine immunologische Reaktion, hauptsächlich getragen durch T-, B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen, zu zerstören. Man unterscheidet zwei Klas-

sen: HLA-I und HLA-II. HLA-I präsentiert zelleigenes Material in Form von Peptiden an CD8+ positive Zellen und wird dabei auf allen Gewebearten des Körpers expremiert. HLA-II wird hauptsächlich auf Zellen des hämatopoetischen Systems (B-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten (Ferrara et al, 2009) expremiert, kann aber bei entzündlichen Prozessen auch auf anderem Gewebe ausgebildet werden (Ferrara et al, 2009). Diese Klasse präsentiert Fremd-Peptide an CD4+ Zellen und leitet somit die humorale Immunantwort ein. Aufgrund der großen Variabilität scheint eine Übereinstimmung in den wichtigsten 8-HLA-Klassen zwischen zwei Menschen unmöglich zu sein, jedoch zeigt sich, dass bestimmte Muster in homogenen Populationen, zum Beispiel Japan, häufiger vertreten sind als in heterogenen, zum Beispiel Afrika, da es zu einem Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium) kommt (Robbins, 1917; Lewontin, 1963, Vogelsang et al, 2003).

Der Grad der Übereinstimmung ist direkt proportional mit dem Auftreten einer akuten GvHD. Bei HLA-Inkompatibilität wird die GvHD-Reaktion durch CD4+ positive Zellen bei MHC-II Mismatch ausgelöst und bei einem Mismatch des MHC-I durch CD8+ positive Zellen (Korngold, 1982; Korngold, 1985). Je mehr HLA-Klassen zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen - definiert als Übereinstimmung in den Hauptgruppen A, B, C und DR1 (8/8) - desto geringer ist das Risiko für eine akute GvHD (Ratanatharathorn et al, 1998; Flomenberg 2004; Loiseau et al, 2007; Petersdorf, 2007).

Weiterhin ermöglicht eine komplette Übereinstimmung zusätzlich ein schnelleres Einwachsen (Engraftment) des Transplantats (Vogelsang et al, 2003). Auffallend ist, dass bei Geschwisterspenden mit identischem HLA Status eine relativ hohe Rate an GvHD beobachtet werden konnte (Hows et al, 2006). Diese Reaktion wird durch Unterschiede in den kleineren Histokompatibilitätsgenen (miH) verursacht (Martin, 1999; Ferrara et al, 2009). Die miH sind nicht HLA-assoziierte Antigene, die durch Polymorphismen aus autosomalen Chromosomen oder Y-chromosomal kodierenden Genen entstanden sind (Simpson et al, 1998; Spierings, Goulmy, 2005; Spierings et al, 2004). Die miH sind unterschiedlich in Spender, Empfänger und im Gewebe verteilt und führen zu einer Veränderten MHC – und TCR Bindung (Bleakley, Riddell, 2011) was zu einer GvHD oder GvL-Reaktion führen kann (Vidal et al, 1996; Pfeiffer et al, 1995; Sloan-Lancaster, 1995; Turpeinen et al, 2013). Höhere Inzidenzen an akuter GvHD und schlechteres

Überleben werden mit einem Y-chromosom miH Mismatch, verglichen mit einem autosomalen miH Mismatch beobachtet (Dzierak-Mietla et al, 2012).

Durch Studien konnte ein dreigliedriger Mechanismus von Ferrara entwickelt werden (Storb et al, 1971; Ferrara et al, 1999; Ferrara et al, 2009). Die Pathophysiologie wird hierbei in drei nacheinander übergehende Schritte eingeteilt:

1. Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen
2. Spender-T-Lymphozyten-Aktivierung, Vermehrung, Differenzierung und Wanderung an den Zielort
3. Zerstörung des Zielgewebes

Die beiden ersten Schritte, Konditionierung und Aktivierung der Spender Lymphozyten, werden als afferente Phase in der Pathophysiologie der GvHD bezeichnet. Der dritte Schritt wird folgerichtig efferente Phase (Jaksch et al, 2005) genannt.

1.7.1 Die Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen

Der erste Schritt in der Pathophysiologie der GvHD läuft ab, bevor es zur Transplantation der Stammzellen kommt. Das Gewebe des Patienten wird nicht nur durch die zu Grunde liegende Krankheit geschädigt, sondern auch durch die zytoreduktive Therapie, die Konditionierung, die nötig ist für die allogene SZT (Ferrara et al, 2003). Dadurch entsteht eine Schädigung des Zellepithels mit nachfolgender Ausbildung proinflammatorischer Zellsignale (Danger Signals) (Ferrara et al, 2009), wie zum Beispiel Integrine und Cell Adhesion Moleküle (Norton, Sloan, 1991; Theshima et al, 2002; Chakraverty et al, 2006). Diese dienen als Aktivierungs- und Proliferationssignal (Ferrara et al, 2009) für Spenderlymphozyten. Infekte, beziehungsweise deren molekulare Partikel, können durch APC über Toll-Like-Rezeptoren aufgenommen und den Spender-T-Lymphozyten präsentiert werden, was zu einer Beschleunigung der GvHD führt (Griffith et al, 2008; Medzhitov et al, 2002). Dieser Mechanismus wird bei viralen Infektionen, wie zum Beispiel mit dem Cytomegalievirus (Akira et al, 2006), beobachtet. Apoptosen des Epithels im Gastrointestinaltraktes mit nachfolgender Schädigung der Barrierefunktion werden ebenfalls durch eine erhöhte Konditionierungsintensität, wie auch durch TNF- α (Laster, 1988), verursacht. Durch den Verlust der Barrierefunktion kommt es zu einer Inokulation und zur systemischen Verteilung bakterieller Lipopolysaccharide (LPS). Cooke (Cooke et al, 1998) konnte zeigen, dass die Höhe des LPS im

systemischen Kreislauf direkt mit dem Schaden der Barrierefunktion des Darms nach SZT zusammenhängt. Dort, im sekundären lymphatischen Gewebe der Payerschen Plaques, kommt es zu der ersten Interaktion der patienteneigenen APC und der Spender-T-Lymphozyten nach der SZT (Murai et al, 2003). Damit kann das vermehrte Auftreten einer GvHD nach einer intensivierten Konditionierung erklärt werden, wie in Tiermodellen (Hill et al, 1997) bestätigt wurde. Lässt man diese Epithelschäden ausheilen, kann man die Inzidenz einer GvHD senken (Johnson et al, 1993).

1.7.2 Die Vermehrung, Aktivierung und Wanderung der Spender-T-Lymphozyten

Die zweite Phase beginnt nach Applikation der Stammzellen. Spender-T-Lymphozyten werden durch die Präsentation der Antigene auf APC und dendritischen Zellen aktiviert, wobei dieser Prozess durch die vorher entstandenen „Danger Signals“ beschleunigt wird. Somit brauchen die T-Lymphozyten des Spenders zwei Signale: Einerseits muss die fremde Umgebung mittels der MHC-Antigen-Peptidbindung erkannt werden (Sette et al, 1995; Sakihama et al, 1995) und andererseits benötigt es antigenpräsentierende Zellen (Yang et al, 1996; June et al, 1994). Hierbei wird zwischen professionellen APZ (Dendritischen Zellen) und semiprofessionellen (Monozyten, Macrophagen, B-Zellen) unterschieden (Ferrara et al, 2003). Im Rahmen dieser Aktivierung kommt es zu einer ablaufenden Kaskade biochemischer Vorgänge, die die Transkription von Genen für weiteren Zytokine zur Folge hat. Insbesondere Interferon-Gamma, Interleukin-2 und TNF- α werden in großer Höhe bei einer akuten GvHD ausgeschüttet (Ferrara et al, 2009). Neben den zellulären Bestandteilen spielen Zytokine (Krenger et al, 1996) eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der GvHD. Antin schlug den Begriff „Cytokin-Sturm“ vor (Antin et al, 1992), der die massive Ausschüttung der Zytokine beschreibt, die im Rahmen einer schweren akuten GvHD auftreten. Jedoch gibt es Unterschiede bei den verschiedenen Zytokinmustern. Holler konnte zum Beispiel zeigen, dass eine hohe initiale Produktion von Interleukin 10 ein günstiger Faktor für das Outcome ist (Holler et al; 2000). Die zusätzliche exogene Verabreichung von Il-10 beeinflusst die Inzidenz und die Schwere einer GvHD positiv durch Hemmung der T-Zellen (Wang et al, 2002). Rowe (Rowe et al, 2006) konnte in einem Tiermodell zeigen, dass die Höhe des ausgeschütteten Interleukins 10 und das Vorhandensein der B-Zellen, die den Hauptproduzenten dieses Zytokins nach Konditionierung darstellen, die Schwere der GvHD mindern kann. Die initiale Höhe des Zytokins TNF-Alpha in der Konditionierungsphase stellt einen prognostischen Marker für die Inzidenz und die Mortalität einer

GvHD dar (Holler et al 1993). Holler konnte zeigen, dass die Höhe des TNF Alphas in der Konditionierungsphase zu einer 90%-igen Inzidenz der GvHD führt und dabei nur 30% der betroffenen Patienten überleben. Insbesondere Ganzkörperbestrahlung regt das Gewebe des Patienten an, diese inflammatorischen Zytokine auszuschütten (McKenzie et al, 1990; Luger et al, 1990; Kupper, 1990) und führt zu einer vermehrten Ausprägung von Adhensions-Molekülen (Norton, Sloane, 1991) und MHC-Antigenen. Diese hochregulierte Ausprägung führt zur leichteren Fremderkennung des Patienten durch die Spender-Lymphozyten (Cavender et al, 1986; Chang, Lee, 1986; Leeuwenberg, 1991).

Interessanterweise können allerdings Genpolymorphismen, die Zytokine kodieren, einen Einfluss auf die GvHD haben (Dickinson et al, 2004). Unterschieden wird hierbei zwischen einem T-Helferzellmuster-1 (TH-1) (Interleukin-2, Interferon Gamma) und einem TH-2 Muster (Interleukin 4, Interleukin-5, Interleukin-10, Interleukin-13) (Mosmann et al, 1986). Überwiegen nun TH-1 Zellen gegenüber TH-2 Zellen, so kommt es zu der Aktivierung zytotoxischer T-Zellen, die eine GvHD auslösen. Wenn sich das Verhältnis zu Gunsten der TH-2 Zellen verschiebt, kommt es zu einer humoralen Reaktion, die eine GvHD verhindert (Mason, 1981; Fong, Mosmann, 1990). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Interleukin-2 in den ersten Tagen nach einer SZT ausgeschüttet wird (Cocker et al, 1998; Krenger, Ferrara, 1996) und die Blockade dieses Cytokins eine GvHD verhindern kann (Via, Finkelman, 1993). Werden T-Zellen zudem mit Interleukin-4 in Kontakt gebracht, und nachfolgend transplantiert, konnte trotz eines HLA-Mismatch keine GvHD ausgelöst werden (Krenger et al, 1995). Cohen (Cohen et al, 2006) konnte zeigen, dass die gleichzeitige Infusion dieser T-regulatorischer Zellen mit den anderen T-Lymphozyten eine GvHD im Tiermodell verhindern konnte. Für T-regulatorische Zellen hingegen konnten Beweise erbracht werden, die ihre protektiven Eigenschaften im Rahmen einer GvHD zeigen. Es konnte bewiesen werden, dass die Höhe und Konzentration der T-regulatorischen Zellen bei Patienten mit fehlender GvHD am höchsten ist (Rieger et al, 2006; Magenau et al, 2010; Ukena et al, 2011a; Ukena et al, 2011b). Neben der Konzentration dieser Zellen im Patienten spielt die Anzahl der T-regulatorischen Zellen auch im transplantierten Gewebe eine Rolle. Je höher die Konzentration im Transplantat ist, desto geringer ist die Inzidenz und Schwere einer akuten GvHD (Rezvani et al, 2006; Papst et al, 2007). Im Gegensatz zu den bisher gefundenen Ergebnissen steht eine Studie von Lord (Lord et al, 2011), die zeigt, dass die Anzahl der T-regulatorischen Zellen im Blut sowie in Biopsien bei akuter gastrointestinaler GvHD nicht signifikant niedriger sind, als bei fehlender GvHD. Nichtsdestotrotz

konnte der Einsatz T-regulatorischer Zellen als zusätzliches Medikament in der Prävention, wie auch in der Behandlung der akuten/chronischen GvHD, die Inzidenz senken selbst bei fehlender immunsuppressiver Medikation. Dabei handelt es sich aber um erste Pilotdaten. Ebenfalls konnten die Symptome gemildert werden, ohne dass es eine Erhöhung von opportunistischen Infektionen oder Tumorrezidiven gab (Trzonkowski et al, 2009; Brunstein et al, 2011; Di Ianni et al, 2011). Der Einsatz dieser Zelllinie ist ein interessanter Ansatz für zukünftige Therapien.

Das nächste bedeutende Zytokin ist das Interferon- γ , welches bei einer akuten GvHD einen erhöhten Serumwert aufweist (Wang et al, 1995; Trout et al, 1992; Allen et al, 1993; Ferrara et al, 1996) und Macrophagen dazu stimuliert, weitere Entzündungsmediatoren freizusetzen (Nestel et al, 1992). Zusätzlich entstehen durch Interferon-Gamma Epithelschäden am Gastrointestinaltrakt (Mowat, 1989), was zur einer weiteren systemischen Verteilung von LPS führen kann. Trotz der aktivitätssteigernden Wirkung kann durch Interferon-Gamma ebenso die Apoptoserate der transplantierten Lymphozyten gesteigert werden, was zu einer Minderung der GvHD führen kann (Yang et al, 1998; Reddy et al, 2001).

Neben der Aktivierung der T-Lymphozyten ist die Migration an das Zielgewebe der nächste wichtige Schritt. Durch Chemokine, die lösliche ‚Lockstoffe‘ für die Zellen sind, werden diese in die Hauptausprägungsorte einer GvHD, nämlich Haut, Leber und Darm, überführt. Mediatoren wie das Macrophagen-Entzündungsprotein-1-Alpha, CCL2-CCL5, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL17 und CL27 werden übermäßig ausgeschüttet (Wysocki et al, 2005).

1.7.3 Die Zerstörung des Zielgewebes

Die fortlaufende Zerstörung und Entzündung des Zielgewebes wird durch zwei sich ergänzende Mechanismen herbeigeführt. Zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und lösliche Entzündungsmediatoren, wie TNF- α , Interferon- γ , Interleukin-1 und Stickstoffmonoxid ergänzen sich hierbei (Ferrara, Deeg, 1991; Welniak et al, 2007). Die zytolytischen Effekte werden hierbei hauptsächlich durch natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Zellen vermittelt (Hill, Ferrara, 2000). Im hepatischen Gewebe überwiegt der zytolytische Effekt der T-Zellen, der über Fas/ FasL vermittelt wird, da Hepatozyten überwiegend Fas exprimieren. Zellen die sich an Perforinen und Granenzymen zur Zy-

tolyse bedienen, wandern hauptsächlich in den Gastrointestinaltrakt und in die Haut (Welniak et al, 2007; van den Brink, Burakoff, 2002).

1.8 Überblick über die allogene Stammzelltransplantation

Die allogenen/autologe Stammzelltransplantation hat sich in den letzten 60 Jahren von einer experimentellen Behandlungsmethode zu einer, aus dem heutigen klinischen Alltag nicht mehr wegzudenkenden, Behandlungsoption für maligne Erkrankungen des hämatopoetischen wie auch des lymphopoetischen Systems entwickelt. Noch sind die Möglichkeiten dieser Therapieoption nicht ausgeschöpft. Neue Forschungsansätze versuchen die Möglichkeiten der SZT mit anderen Transplantationen zu kombinieren, um eine längere medikamentöse Immunsuppression zu verhindern (Leventhal et al, 2012). Neben dem Einsatz zur Behandlung maligner Erkrankungen, könnte die SZT auch zur Heilung von HIV-Infektionen genutzt werden (Allers et al, 2011; Heinrich et al, 2013).

1.8.1 Die Indikation zur Stammzelltransplantation

Die Erkrankungen, die am häufigsten mit einer SZT therapiert werden, sind die akuten wie chronischen Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Syndrome. Diese Erkrankungen machen ca. 70% aller SZT aus. Die restlichen 15% entfallen auf Non-Hodgkin Lymphome, Hodgkin Lymphome, aplastische Anämien und auf angeborene Immundefizite (Gratewohl et al, 2010).

1.8.2 Die Voraussetzungen für eine Stammzelltransplantation

Der erste Schritt, um eine erfolgreiche SZT durchzuführen, ist die Suche nach einem geeigneten Spender. Anhand genetischer Merkmale, den sog. HLA-Komplexen wird ein ‚genetischer Zwilling‘ gesucht und seine Stammzellen extrahiert. Dazu stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Direkte Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm, Mobilisierung von Stammzellen mithilfe von GCSF aus dem Knochenmark ins periphere Blut und Nabelschnurblut. Die verwendeten Stammzellarten haben ihre Vor und Nachteile (siehe Kapitel Andere Risikofaktoren).

Der nächste Schritt besteht aus der Vorbereitung des Patienten, der sogenannten Konditionierung. Diese hat historisch bedingt (Buchner et al 1974, Thomas et al 1975) drei Ziele: Ausschaltung der malignen Grunderkrankung, Raum schaffen im Knochenmark für neue Stammzellen und Verhinderung einer Abstoßungsreaktion. Die zur Verfügung stehenden Methoden reichen von Ganzkörperbestrahlung bis zu zytotoxischen Medika-

menten wie Cyclophosphamid, Busulfan, Etoposid, Cytosin, Arabinosid u.v.a.. Eine gängige Kombination besteht aus Cyclophosphamid/ Busulfan (Kroger et al, 2001) und Ganzkörper Bestrahlung, heutige Konditionierungssysteme bedienen sich vermehrt Busulfan und Fludarabin (de Lima et al, 2004). Da diese Konditionierung hochtoxisch ist, erhöhen sie insbesondere bei älteren Patienten (>50 Jahre alt) mit Komorbiditäten die Therapie assoziierte Mortalität. Dies und die Beobachtung, dass das krankheitsfreie Langzeitüberleben aufgrund des Graft vs. Leukemia-Effekts nach akuter wie auch chronischer GvHD verlängert ist, (Horowitz et al, 1990; Kolb et al, 1990), führte zur Entwicklung einer Konditionierung mit herabgesetzter (reduzierter) Intensität. Die Entwicklung dieser Methode führe dazu, dass auch Patienten über 70 Jahre die SZT als Therapie erhalten können (Sorrer et al, 2004).

1.8.3 Die Komplikationen einer Stammzelltransplantation

1.8.3.1 Früh-Komplikationen

Neben allgemeinen Komplikationen wie Übelkeit, Schmerzen, Infektionen (Gratwohl et al, 2005) und Leistungsabfall gibt es auch schwerwiegende Komplikationen, die für eine hohe Mortalität verantwortlich sind. Neben der Abstoßung des transplantierten Gewebes, gehören die Veno-Occlusive-Disease (Ho et al, 2008), die hämorrhagische Zystitis (Sencer et al, 1993); sowie das Multiorganversagen (Gordon et al, 2000; Haire, 2002) zu den schwerwiegendsten Komplikationen. Hinzufügen muss man hierbei das Lymphproliferative Syndrom, welches als maligne Frühkomplikation zu werten ist (Curtis et al, 1999).

1.8.3.2 Spät-Komplikationen

Ein Großteil der Spätkomplikationen einer SZT besteht aus der Aktivität einer auftretenden chronischen GvHD, die einer Autoimmunkollagenose ähnelt (Sviland et al, 2000; Artlett et al, 1999). Die dabei am häufigsten betroffenen Organe sind die Haut, der Mund, die Leber und die Augen (Lee, Flowers, 2008). Hierbei zeigen sich Krankheitsbilder wie die Keratokonjunktivitis sicca, Uveitis (Franklin et al, 1983), Fasciitis (Janin et al, 1994), Myositis (Parker et al, 1997) oder eine Xerostomie (Woo et al, 1997). Zusätzlich zu diesen Erkrankungen gibt es organspezifische Spätkomplikationen, wie Bronchiolitis Obliterans (Holland et al, 1988), Malabsorptionen (Fisk et al, 1981; McDonald et al, 1986) und avaskulären Knochennekrosen (Socié et al, 1999; Tauchmanova et al, 2007). Seltener ist das zentrale wie auch das periphere Nervensystem durch

die cGvHD betroffen (Openshaw et al, 2009; Grauer et al, 2010). Neben diesen Entitäten gibt es noch maligne Spätkomplikationen (Rizzo et al, 2009; Curtis et al, 1997).

1.9 Die Zielsetzung der Arbeit und das methodische Vorgehen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, aus der retrospektiven Analyse der Patientenakten, Risikofaktoren für das Auftreten von Leberkomplikationen, insbesondere der GvHD der Leber, zu bestimmen. Verglichen wird hierbei die GvHD der Leber mit der Cyclosporin-A-assoziierten Hepato-Toxizität und der Veno-Occlusive-Disease. Im zweiten Schritt sollen Faktoren gefunden werden, die die Therapie assoziierte Mortalität bei bereits bestehender GvHD der Leber erhöhen. Anschließend soll ein Überblick über gängige Risikofaktoren für die GvHD gegeben werden, im speziellen dann für die GvHD der Leber. Die gefundenen Ergebnisse sollen dann mit der Literatur verglichen und gewichtet werden, um schließlich einen Ausblick auf mögliche neue Forschungsansätze zu diskutieren.

2. Material und Methode

2.1 Das Patientenkollektiv

Die Grundlage vorliegender Arbeit sind sämtliche Patientendaten, die in der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätskrankenhauses Regensburg eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und deren vollständige Verlaufsbögen auswertbar waren. Ausgewertet wurden 494 Patienten, beginnend mit dem ersten Patienten im Jahr 1998 bis zum letzten Patienten im Jahr 2010. Als Stichtag der Auswertung wurde der 01.01.2011 gewählt.

Das Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 494 Patienten. Davon sind 60,3% (298 Patienten) männlich und 39,7% (196 Patienten) weiblich. Das Durchschnittsalter bei der Transplantation beträgt 46 Jahre, der jüngste Patient war 16 Jahre alt und der älteste transplantierte Patient war 70 Jahre alt. Die am häufigsten vertretene Erkrankung im Patientenkollektiv ist die akute myeloische Leukämie (AML) mit 39,1% (193 Patienten). Gefolgt wird diese vom Non-Hodgkin-Lymphom mit 14% und 69 Patienten, dem sich die Gruppe der myeloproliferativen Syndrome mit 13,8% (68 Patienten) anschließt. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) betrifft 13,2% (65 Patienten) und die Gruppe der multiplen Myelome macht 9,3% (46 Patienten) aus. Diese Erkrankungen haben einen prozentualen Anteil von 89,3% am Gesamtkollektiv. Die restlichen Erkrankungen entfallen auf die myelodysplastischen Syndrome 4,7% (23 Patienten), Hodgkin-Lymphome 2% (10 Patienten), aplastische Anämien 0,87% (4 Patienten), solide Tumore 0,4% (2 Patienten) und chronisch lymphatische Leukämien 14% (14 Patienten) (siehe Abbildung Nr.1). Die Stadienbestimmung der Erkrankungen zeigt, dass 43,9 % (217 Patienten) sich im weit fortgeschrittenen Stadium befinden. In einem intermediären Stadium waren 39,5 % (195 Patienten), 16,6 % (82 Patienten) wurden zum frühestmöglichen Zeitpunkt ihrer Leukämie transplantiert.

46,6% (230 Patienten) der Patienten haben einen positiven Antikörper-Nachweis gegen den Cytomegalievirus. 53,4% (264 Patienten) haben einen negativen Nachweis (siehe Tab. 5). Bei 164 Patienten wurde der TR1-9 Status bestimmt. Von diesem Kollektiv sind 20,7% (34 Patienten) negativ gegenüber einer Mutation des TR1-9 Rezeptors, wohingegen 53,7% (88 Patienten) heterozygot sind und 25,6% (42 Patienten) homozygote Anlagenträger bilden.

Die Variabilität des NOD-2 Rezeptors wurde bei insgesamt 189 Patienten bestimmt. Davon war bei 18,5% (35 Patienten) eine Mutation nachweisbar, die im Folgenden genauer dargestellt werden soll. Bei 81,5% vom Patientenkollektiv konnte keinerlei Muta-

tion nachgewiesen werden. Von den 35 positiven Patienten entfallen auf die Mutation des Single Nucleotid Polymorphism 8 (nachfolgend abgekürzt mit SNP) 18 Patienten; das ergibt einen prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv von 9,5%. Die Mutation im Bereich des SNP-12 betrifft 3,2 % (6 Patienten). Im Bereich des SNP-13 sind 6,3 % (12 Patienten) mit einer Mutation nachweisbar. Weiter Einzelheiten können aus der Tabelle Nr.1 entnommen werden.

Abbildung Nr.1 Patientendiagnosen

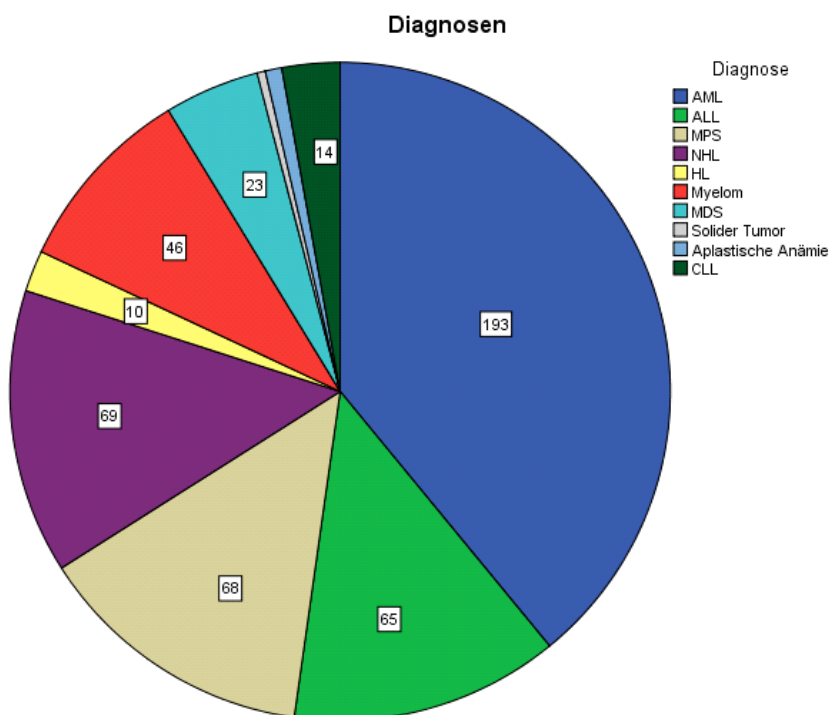


Tabelle 1 : Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektives

Eigenschaften	Anzahl in Prozent
Geschlecht:	
Männer	60,3 % (298)
Frauen	39,7% (196)
Patientenalter:	
Mittelwert	46 Jahre
Ältester	70 Jahre
Jüngster	16 Jahre
Diagnosen:	
AMI	39,1% (193)
NHL	14% (69)
MPS	13,8% (68)
ALL	13,2% (65)
Myelom	9,3% (46)
MDS	4,7% (23)
CLL	2,8% (14)
Aplastische Anämie	0,8% (4)
Solider Tumor	0,4% (2)
Stadium:	
1	16,6 % (82)
2	39,5 % (195)
3	43,9 % (217)
CMV Status:	
Positiv	46,6% (230)
Negativ	53,4 % (264)
Patienten NOD Status:	
Positiv	18,5 % (35)
Negativ	81,5 % (154)
NOD 2 Verteilung:	
SNP 8	9,5 % (18)
SNP 12	3,2 % (6)
SNP 13	6,3 % (12)
Wildtyp	69,7% (106)
SNP 8 oder 12	17,8% (27)
SNP 13 oder Kombiniert	12,5% (19)

2.2 Spenderkollektiv und transplantationsabhängige Risikofaktoren

Nachfolgend werden die transplantationsassoziierten Risikofaktoren und das Spenderkollektiv dargestellt. Das Kollektiv besteht aus 494 Spendern, davon sind 61,9% (306 Patienten) männlich und 38,1% (188 Patienten) weiblich. Das Durchschnittsalter der Spender ist 39 Jahre, der jüngste Spender war 16 Jahre alt und der älteste Spender 83. 42,9% (212 Patienten) des Spenderkollektivs hat einen positiven Cytomegalievirus Antikörpertest, 57,1% (282 Patienten) haben ein negatives Ergebnis und somit fehlende Immunität gegenüber dem Cytomegalievirus.

Insgesamt wurden für die Bestimmung des TRL-9 Rezeptor Status Material von 160 Spendern untersucht. Homozygote Anlagenträger wurden in 31,3%, dies entspricht 50 Spendern, gefunden. Heterozygote Träger wurden in 52,5% (84 Patienten) aller Fälle bestimmt und bei 16,3% (26 Patienten) aller Spender konnte keine Mutation festgestellt werden.

Zur Bestimmung des NOD-2 Rezeptorstatus wurden 188 Spender untersucht. 17% (32 Patienten) zeigten sich hierbei von einer Mutation betroffen, bei 83% (146 Patienten) der Spender konnte keine Mutation nachgewiesen werden. Auf eine Veränderung des SNP-8 entfallen 9,6 % (18 Patienten), 1,6 % (3 Patienten) weisen beim SNP-12 eine Mutation auf und von einer Mutation des SNP-13 sind 8% (15 Patienten) betroffen. Betrachtet man die Kombination von Spender- und Patientendaten bezüglich der Mutation des NOD-2 Rezeptors, so ergibt sich das von 154 bestimmten Spendern und Patienten 68,6% einen Wildtypen aufweisen. Mutationen die nur beim Patienten vorkommen kann man in 14,3% (22 Patienten) finden.

Isoliert nur beim Spender gefundene Mutationen des NOD-2 Rezeptors, betragen 9,7% (15 Patienten). Kombinierte, also bei Patient und Spender nachgewiesene Mutationen, betreffen 7,1% (11 Patienten) des untersuchten Kollektivs. Zur Vorbereitung einer allogenen Stammzelltransplantation wurden bei 68,6% (339 Patienten) ein Konditionierungsschemata mit herabgesetzter Intensität (RIC) verabreicht. Ein Standardschema wurde bei 31,4 % (155 Patienten) gegeben.

Ein Fremdspender wurde in 60,9% aller Fälle (301 Patienten) benutzt, 38,9% (192 Patienten) sind Geschwisterspenden oder interfamiliäre Spenden. In einem Fall kam es zu einer allogenen Stammzellspende aus Nabelschnurblut. Die eingesetzten Stammzellen wurden zu 88,5% (437 Patienten) aus dem peripheren Blut (PBSC) mithilfe der Applikation von Medikamenten, unter anderem GCSF, gewonnen. Direkte Knochenmarksas-

piration wurde in 11,3% (56 Patienten) genutzt, bei einem Patienten diente Nabelschnurblut als Stammzellreservoir.

In 41, 1% (203 Patienten/ männlich Patient und Spender) und in 18,8% (93 Patienten/ weiblicher Patient und Patient) konnte eine gleichgeschlechtliche Stammzellspende erfolgen.

Unterschiedliche Geschlechterkombinationen wurden in 20,9% (103 Patienten/ weiblicher Patienten und männlicher Spender) und in 19,2 % der Fälle (95 Patienten/ männlicher Patient und weiblicher Spender) transplantiert.

Komplette Übereinstimmung der HLA-Hauptgruppen zwischen Spender und Patient konnten in 84,2% (416 Patienten) arrangiert werden. Lediglich 15,8% (78 Patienten) der HLA Gruppen stimmen nicht komplett überein und ergeben somit ein Mismatch.

Tabelle 2: Überblicksdarstellung der Transplantationsrisiken

Eigenschaften	Anteil in Prozent und Gesamtzahl
Geschlecht:	
Männlich	61,9% (306)
Weiblich	38,1% (188)
Spenderalter:	
Mittelwert	39 Jahre
Jüngster	16 Jahre
Ältester	80 Jahre
TRL-9:	
Nein	16,3 % (26)
Heterozygot	52,5 % (84)
Homozygot	31,3 % (50)
NOD-2:	
Positiv	17 % (32)
Negativ	83 % (146)
NOD-2 SNP Verteilung:	
SNP-8	9,6 % (18)
SNP-12	1,6 % (3)
SNP-13	8,0 % (15)
Konditionierungsschema:	
Standard	31,4 % (155)
Risikoadaptiert	68,6 % (339)

Spendeart:	
Nichtverwandt	60,9 % (301)
Verwandt	38,9 % (192)
Nabelschnurblut	0,2% (1)
Stammzellquelle:	
Knochenmark	11,3 % (56)
Peripheres Blutstammzellen	88,5 % (437)
Nabelschnurblut	0,2 % (1)
HLA-Typisierung:	
Gleich	84,2 % (416)
Keine komplette Übereinstimmung	15,8 % (78)
Patient-Spender Geschlechterkombination:	
Männlich/Männlich	41,1 % (203)
Weiblich/Weiblich	18,8 % (93)
Männlich/Weiblich	19,2 % (95)
Weiblich/Männlich	20,9 % (103)

2.3 Auswertungskriterien

Die 494 Patienten wurden nach einem zuvor entwickelten Auswertungsbogen begutachtet. Als Bewertungskriterium beziehungsweise als Enddiagnose wurden verschiedene Hepatopathien gewählt und das Patientenkollektiv anhand dieser festgesetzter Kriterien bewertet. Als Hepatopathien wurden die Cyclosporin-A-assoziierte Toxizität, die septische Hepatopathie, die GvHD der Leber und Veno-Occlusive-Disease gewählt. Da es auch Patienten gab, bei denen es zu keinerlei Laborwerterhöhung kam, die auf eine leberspezifische Pathologie hindeutete, wurde die Gruppe „keine Erhöhung“ geschaffen.

2.3.1 Die Cyclosporin-A-Toxizität

Die Cyclosporin-A-assoziierte Hepato-Toxizität stellt die zweite wichtige Cyclosporin-A-Toxizität, neben der Nephrotoxizität, dar (Klintman et al, 1981). Sie wurde beschrieben bei Organtransplantationen durch Arbeiten von Starzl (Starzl et al, 1981), Calne (Calne et al, 1981) und Lorber (Lorber et al, 1987). Definiert wird die Komplikation in der vorliegenden Arbeit als toxische Leberwerterhöhung, das heißt, es muss ein Bilirubin von über 2mg/dL, eine Erhöhung der Transaminasen oder der alkalischen Phosphatase vorliegen.

2.3.2 Die septische Hepatopathie der Leber

Die septische Hepatopathie wurde mithilfe der allgemein gültigen Sepsis- Kriterien definiert die durch Bone im Jahre 1992 (Bone et al, 1992) aufgestellt wurden und im Jahre 2001 durch Mitchel reevaluiert (Mitchel et al, 2001) wurden. Als Kriterien für eine septische Hepatopathie wurden Parameter gewählt, die aufgrund der Entzündungsreaktion auf einen generalisierten entzündlichen Prozess bei gleichzeitiger Leberschädigung hinweist. In der folgenden Tabelle Nr. 3 sind die genauen Merkmale, die zur Diagnosefindung verwendet wurden, aufgelistet.

Tabelle 3: Kriterien zur Sepsis Diagnosestellung bei Verdacht auf eine Infektion oder Beweis mit einem anderen der folgenden Merkmale:

Fieber (Körperkerntemperatur über 38,3 °C)
Hypothermie (Körperkerntemperatur unter 36° C)
Herzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute
Tachypnoe
Verwirrtheit
Hyperglykämie ohne Nachweis eines Diabetes
Flüssigkeitsretention
Leukozytose (>12000 mm ³)
Leukopenie (unter 4000mm ³)
Leukozyten mit mehr als 10% unreifen Neutrophilen im Blutbild
CRP mit > 2 Standartabweichungen über dem Normalwert
Procalcitonin mit > 2 Standartabweichungen über dem Normalwert
Arterielle Hypotension mit einem Blutdruck < 90 mmHg
Cardialer Index von < 3,5 L/m ²
Arterielle Hypoxämie mit PaO ₂ /FIO ₂ < 300
Akute Oligurie mit einer Ausscheidung von < 0,5 ml/kg h
Kreatinin Erhöhung von > 0,5 mg/dL
Gerinungsstörung mit INR > 1,5 oder eine PTT > 60 Sekunden
Illeus (fehlende Darmgeräusche)
Thrombozytopenie mit < 100 000/mm ³

Hyperbilirubinämie mit Gesamtbilirubin > 4 mg/dL

Hyperlaktämie mit > 1mmol/L

Verlängerte Rekapilarisationszeit

2.3.3 Die Graft vs. Host Disease der Leber

Die GvHD wurde retrospektiv diagnostiziert und kategorisiert, mithilfe von Kriterien, die von Glucksberg im Jahre 1974 aufgestellt und von Thomas im Jahre 1975 erweitert wurden (Glucksberg et al, 1974; Thomas et al, 1975).

Wir entschieden uns mit diesen Einteilungssystem zu arbeiten, da der 1997 entwickelte IBMTR-Score keine wesentlichen Vorteile (Martin et al, 1998; Martino et al, 1998) gegenüber dem System von Glucksberg bietet, und dieser genauer bezüglich des frühen, bis 100 Tage-Überlebens ist (Cahn et al, 2005).

Anhand spezifischer Laborwerterhöhungen und morphologischer Kriterien, welche anhand der unten angefügten Tabelle Nr. 4 entnommen werden können, wurde diese Hepatopathie bewertet und ihre Schwere in Kombination mit anderen GvHD-Entitäten dargestellt, um eine Gesamthöhe der GvHD zu erhalten.

Tabelle 4 : GvHD-Grading nach Glucksberg und Thomas

Stadium	Haut	Darm	Leber
0	Kein Erythem/Exanthem	Diarrhoe < 500ml/Tag	Bilirubin <2mg/dl aP <550U/L
1	Makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag oder 3-6 Stüh- le/Tag oder Übelkeit	Bilirubin 2-3 mg/dl aP > 550 U/L im Se- rum in zwei Proben
2	Makulopapulöses Exanthem 25- 50% der Körperoberfläche	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder Übelkeit	Bilirubin 3-6 mg/dl
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe >1500 ml/Tag	Bilirubin 6-15 mg/dl
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung	„akuter Bauch“ mit oder ohne paralyti- schen Ileus	Bilirubin >15mg/dl

Tabelle 5: Klinische Stadien der akuten GvHD (Thomas)

Grad	Haut	Leber	Darm
0	Keine aGvHD	Keine aGvHD	Keine aGvHD
1	Stadium 1-2	Keine aGvHD	Keine aGvHD
2	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
3	Stadium 2-3 oder	Stadium 2-4
4	Stadium 4 oder,	Stadium 4

2.3.4 Veno-Occlusive-Disease

Die Veno-Occlusive-Disease wird, mithilfe der von Jones (Jones et al, 1987) und McDonald (MacDonald et al, 1984; McDonald et al, 1993) entwickelten Kriterien, definiert. Diese legen die Veno-Occlusive-Disease als Erkrankung fest, die charakteristisch vor dem 21. Tag nach allogener SZT auftritt und noch weitere, mindestens jedoch zwei andere der folgenden Kriterien aufweist: Die Hyperbilirubinämie ($>2\text{mg/dL}$), Aszites, schmerzhafte Hepatomegalie und eine Gewichtszunahme von mehr als 5%. In der unten Tabelle sind diese Merkmale kurz zusammengefasst.

Tabelle 6 : VOD Diagnose Kriterien

Auftreten bis Tag 21 mit zwei der folgenden Merkmale:

Hyperbilirubinämie $> 2\text{mg/dL}$

Aszites

Schmerzhafte Hepatomegalie

Gewichtszunahme von $> 5\%$

2.3.5 Andere Erkrankungen

Die Bewertung „Andere“ umfasst Hepatopathien, die nicht eindeutig den anderen Bewertungskriterien zugeführt werden können. Darunter fallen prätransplantationelle Leberschädigungen, reaktive virale Erkrankungen oder Diagnosen, die nicht in die anderen Bewertungskriterien fallen. „Keine Erhöhungen“ sind gekennzeichnet durch fehlende Laborwertserhöhungen, die auf eine Hepatopathie hindeuten könnten.

2.3.6 Die Dokumentation der Erkrankungen

Die Laborwerte, die zur Beurteilung einer Schädigung der Leber ausgewählt wurden sind das CRP, die Alkalische Phosphatase (aP), das Bilirubin, die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/ASAT), die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT/AST) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT). Sie wurden fortlaufend nach folgendem Schema vermerkt:

- Laborwerterhöhung
- Spitzenwert
- Tag des Spitzenwertes
- Tag an dem der Laborwert unter die pathologische Grenze fällt.

Die Tage sind definiert als Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation. Zusätzlich wurde am Tag an dem die Hepatopathie in ihrer maximalen Ausprägung auftritt, die entsprechenden Laborwerte notiert, um somit ein Laborprofil der Hepatopathie zu erhalten. Morphologische Kriterien, wie ikterisches Hautkolorit, Aszites und Beinödeme wurden berücksichtigt, um das klinische Bild zu komplettieren. Weitere Daten konnten einer Stammdatei des Instituts entnommen werden, welche freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Aus dieser Datei wurden folgende Parameter für die Untersuchung als wichtig erachtet und in die Arbeit mitaufgenommen:

- Alter der Patienten
- Geschlecht der Patienten
- Diagnose
- Krankheitsstadium
- CMV Status
- NOD-2 Rezeptor Status
- TRL-9 Rezeptor Status
- Alter des Spenders
- Spendergeschlecht
- CMV Spenderstatus
- Spender NOD 2 Rezeptorstatus
- Spender TRL-9 Rezeptorstatus

- Stammzellart
- Induktionsschema
- Geschlechtskombination
- HLA Status
- Spendeverfahren

2.4 Die Statistische Methodik

Die Tabelle wurde in das Programm SPSS Version 19© der Firma IBM importiert und die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit dieser Softwareversion. Die Hepatopathien, die im Folgenden ausgewertet wurden, sind die Cyclosporin-A-assoziierte Toxizität, die GvHD der Leber und die Veno-Occlusive-Disease.

Als erstes erfolgte eine deskriptive Analyse des Patientenkollektives, dem schloss sich eine Überlebenszeitanalyse mithilfe der Kaplan-Meier-Methode an. Um mögliche Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und den Hepatopathien aufzudecken, wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson verwendet. Des Weiteren wurden die auffälligen Risikofaktoren, sprich diejenigen die das Signifikanzniveau unterschritten hatten, mithilfe der multivariaten Cox-Regressions-Analyse auf ihren Einfluss auf das Auftreten der GvHD der Leber hin untersucht.

Im letzten Schritt wurde untersucht, welche Risikofaktoren bei einer bereits bestehenden GvHD der Leber das Outcome verschlechtern. Die Testung der Faktoren erfolgte nach dem bereits oben genannten Prinzip. Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests $\alpha < 0,05$ erachtet.

3. Ergebnisse

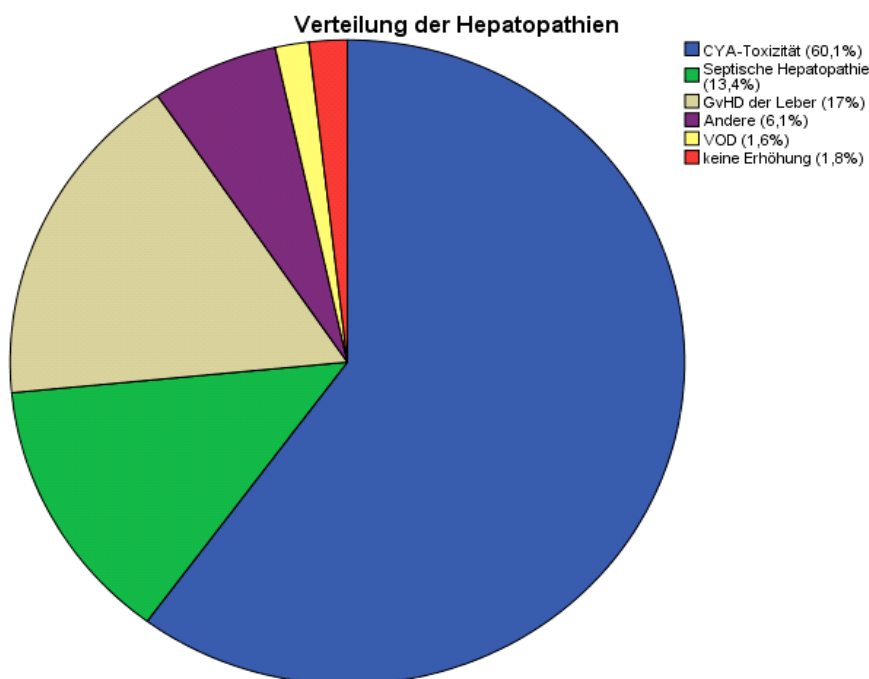
3.1 Hepatopathien nach allogener SZT: Beschreibung

Im folgendem Abschnitt sollen aufgetretene Hepatopathien bezüglich ihrer Häufigkeit, ihres zeitlichen Auftretens, den begleitenden Laborbefunden und ihres Einflusses auf das Überleben beschrieben werden.

3.1.1. Häufigkeiten der einzelnen Hepatopathien

Im Verlauf kam es in 60,1% (297 Patienten) zu einer Cyclosporin-A-assoziierten Toxizität. Damit stellt die Cyclosporin-A assoziierter Toxizität den häufigsten Grund für eine pathologische Leberwerterhöhung dar. Die zweithäufigste Hepatopathie ist die GvHD der Leber, die bei 17% (84 Patienten) auftrat. Septische Hepatopathien waren bei 13,4% (66 Patienten) nachweisbar. Mit 1,6% (8 Patienten) ist die Veno-Occlusive-Disease vertreten. Zu keinerlei Laborwerterhöhung kam es in 1,8% der Fälle (9 Patienten). „Andere“ Hepatopathien die nicht den anderen Entitäten zugeordnet werden können, treten mit 6,1% (30 Patienten) auf. Die genaue Unterteilung der „anderen“ Hepatopathien soll Gegenstand des nächsten Abschnittes sein.

Abbildung 2: Aufteilung der Hepatopathien



3.1.2. Andere Hepatopathien

Im Laufe der therapeutischen Bemühungen kam es in 6,1% der Fälle (30 Patienten) zu Hepatopathien, die nicht den häufigsten Gruppen zugeordnet wurden. Darunter fallen Erkrankungen wie virale Reaktivierungen, zum Beispiel das Epstein Barr Virus, welches innerhalb der „Anderen“ mit 16,7% (5 Patienten) vertreten ist oder ein Auftreten des Varizella-Zoster Virus in 3,3% (1 Patient) der Fälle. Die häufigste Entität stellt die Cytomegalievirus Hepatitis mit 53,5 % (16 Patienten) dar. Die restlichen, weniger häufigen Beurteilungen können aus der unteren Tabelle entnommen werden.

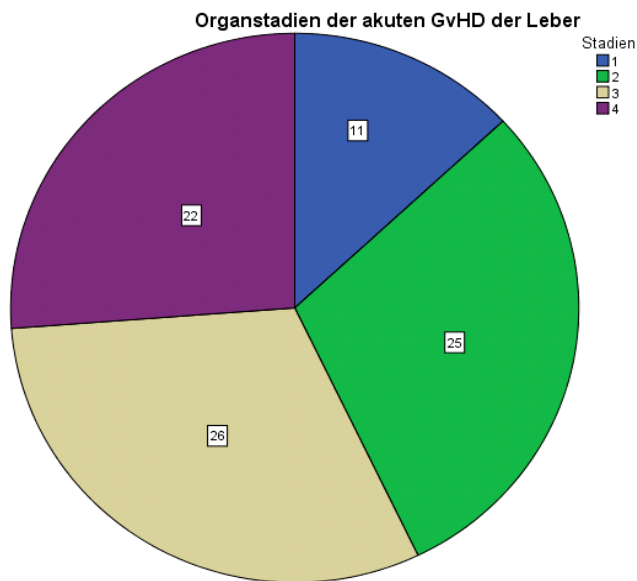
Tabelle 7: Genauere Aufteilung der „Anderen Hepatopathien“

Beurteilung	Prozent	Anzahl
CMV-Hepatitis	53,3%	16
EBV-Reaktivierung	5,0%	5
Cholezystitis	6,7%	2
Isolierte GGT-erhöhung	6,7%	2
Hepatitis A	3,3%	1
Systemische Aspergillose	3,3%	1
NASH	3,3%	1
VZV-Reaktivierung	3,3%	1
Bek. Leberparenchymschaden	3,3%	1

3.1.3. Genaue Darstellung der Graft versus Host Disease der Leber

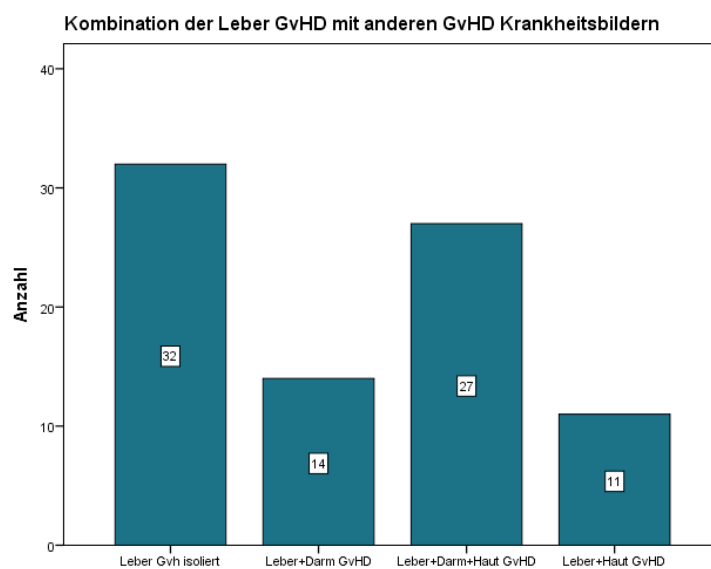
Die GvHD der Leber stellt im untersuchten Patientenkollektiv die zweithäufigste Hepatopathie mit 17% (84 Patienten) dar. Die Schwere der GvHD wird in vier Organstadien unterteilt, die zuvor in der Glucksberg Skala festgelegt wurden. Im Stadium 1 befinden sich 13,1% (11 Patienten), Stadium zwei betrifft 29,8% (25 Patienten). 31 % (26 Patienten) haben ein Stadium von drei und 26,2% (22 Patienten) haben das höchste Stadium – vier - erreicht.

Abbildung 3: Stadien Verteilung der Leber-GvHD



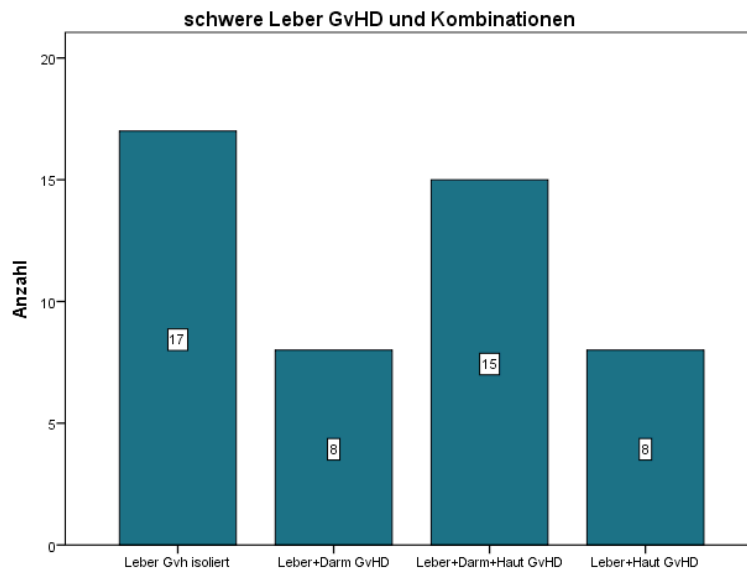
Isoliert, das heißt ohne andere Organmanifestation, trat die GvHD der Leber in 38,1% (32 Patienten) auf. Die Kombination der Leber GvHD mit Darm und Haut gab es bei 32,1% (27 Patienten) innerhalb der GvHD der Leber. Auf die Kombination mit einer GvHD der Haut beziehungsweise des Darms entfallen jeweils 13,1% (11 Patienten) und 16,7% (14 Patienten).

Abbildung 4: Leber-GvHD in Kombination mit anderen GvHD Ausprägungen



Betrachtet man die schwere GvHD, das heißt Grad 3 und 4, so zeigt sich das 35,4% (17 Patienten) aller Fälle eine isolierte GvHD darstellen. Jeweils 16,67% (8 Patienten) weisen eine Leber GvHD in Kombination mit einer Haut GvHD auf und bei 31,3% (15 Patienten) wurde eine Kombination aus Leber, Haut und Darm GvHD festgestellt.

Abbildung 5: Die Kombination der Leber-GvHD mit anderen GvHD Entitäten



3.1.4. Zeitpunkt des Auftretens der Hepatopathien

Das zeitliche Verhalten der Hepatopathien wird in Tagen nach der allogenen Stammzelltransplantation angegeben und nach der höchsten Ausprägung, welche anhand der Laborwerte festgestellt wurde.

Im Mittel trat die Cyclosporin assoziierte Toxizität nach 30 Tagen post-allogener SZT auf, die septischen Hepatopathie nach 27 Tagen. Die GvHD der Leber hat ihr mittleres Auftreten nach durchschnittlich 50 Tagen. Die Veno-Occlusive-Disease kommt im Schnitt nach 7 Tagen vor und „Andere“ Hepatopathien treten im Mittel nach 180 Tagen auf. Zusätzliche Informationen können aus der Tabelle Nr. 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Auftreten der Hepatopathien				
Beurteilung	Mittelwert(d)	Median(d)	Minimum(d)	Maximum(d)
CYA -Tox	125	30	1	2696
Septische Hepatopathie	104	27	1	800
GvHD Leber	56	50	10	146
Andere	478	180	12	2543
VOD	16	7	2	42

3.1.5 Charakteristische Laborwerte bei Hepatopathien

3.1.5.1 Cyclosporin A assoziierte Toxizität

Die führende Laborwerterhöhung ist die GPT mit 55,2% an pathologischen Werten. Sie hat eine durchschnittliche Höhe von 214 U/L. Die GOT zeigt hierbei eine Erhöhungshäufigkeit im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 38,7% und einer durchschnittlichen Höhe von 143 U/L. Die restlichen Laborwerte werden in der unten angefügten Tabelle beschrieben.

Tabelle 9: Laborprofil bei Cyclosporin A assoziierter Toxizität			
Laborwert	Erhöhung	keine Erhöhung	Mittelwert
CRP	26,9%	73,1%	56,6 mg/dl
Alkalische Phosphatase	9,8%	90,2%	513 IU/L
Billirubin	35,7%	64,3%	4,4 mg/dl
GOT	38,7%	61,3%	143 U/l
GPT	55,2%	44,8%	214 U/l
GGT	33%	67%	453 U/l

3.1.5.2 Septische Hepatopathie

Bei der septischen Hepatopathie tritt als führender Laborwert die Erhöhung des C-reaktiven Proteins mit einer Häufigkeit von 95,5% auf. Der dabei ermittelte Durchschnittswert beträgt 176,1mg/L. Das Bilirubin verzeichnet bei 72,7% einen Anstieg und hat dabei eine durchschnittliche Höhe von 6,1 mg/dL.

Die restlichen erhobenen Laborwerte sind nicht häufig genug erhöht und werden deshalb nicht ausführlich besprochen, sondern können aus der unten angefügten Tabelle entnommen werden.

Tabelle 10: Laborprofil bei septischer Hepatopathie			
Laborwert	Erhöhung	keine Erhöhung	Mittelwert
CRP	95,5%	4,5%	176 mg/dl
Alkalische Phosphatase	21,2%	78,8%	608 IU/L
Bilirubin	72,7%	27,3%	6,1 mg/dl
GOT	36,4%	63,6%	564 U/l
GPT	40,9%	59,1%	386 U/l
GGT	33,3%	66,7%	1407,9 U/l

3.1.5.3 Graft versus Host Disease der Leber

Führender Laborwert bei der Graft vs. Host Disease der Leber ist die Erhöhung des Bilirubins. In 95,2 % kommt es zu einer pathologischen Erhöhung dieses Wertes, der dabei einen Mittelwert von 12 mg/dL aufweist. Zudem kommt es bei 53,6 % zu einer Erhöhung des CRP, der Mittelwert dieses Labortwertes beträgt im Durchschnitt 100 mg/dl. Das restliche Verteilungsprofil kann aus der unten angefügten Tabelle entnommen werden.

Tabelle 11: Laborprofil bei Leber GvHD			
Laborwert	Erhöhung	keine Erhöhung	Mittelwert
CRP	53,6%	46,4%	97 mg/dl
Alkalische Phosphatase	29,8%	70,2%	631,4 IU/l
Bilirubin	95,2%	4,8%	12 mg/dl
GOT	38,1%	61,9%	444 U/l
GPT	44%	56,0%	289 U/l
GGT	33,3%	66,7%	818 U/l

3.1.5.4 VOD

Die Bilirubierhöhung ist bei der Vena Occlusive Disease der führende pathologische Laborwert. Der Wert ist in jedem Fall erhöht. Die restlichen Laborwerte sind nur in einer geringeren Anzahl erhöht und können aus der unteren Tabelle entnommen werden.

Tabelle 12: Laborprofil bei VOD			
Laborwert	Erhöhung	keine Erhöhung	Mittelwert
CRP	25%	75%	196 mg/dl
Alkalische Phosphatase	12,5%	87,5%	1225 IU/l
Bilirubin	100%	0%	5,4 mg/dl
GOT	37,5%	62,5%	119 U/l
GPT	37,5%	62,5%	549 U/l
GGT	37,5%	62,5%	930 U/l

3.1.5.5 Andere Hepatopathien

Die Hepatopathien die unter dem Punkt „Andere“ zusammengefasst wurden weisen als führenden Laborwert Erhöhungen der GOT in 46,7% und der GPT in 48,7% auf. Die Laborkonstellationen der Beurteilung „Anderen“ sind in der Unteren Tabelle aufgeführt.

Tabelle 13: Laborprofil bei „Andere“			
Laborwert	Erhöhung	keine Erhöhung	Mittelwert
CRP	17,9%	82,1%	97,3 mg/dl
Alkalische Phosphatase	5,1%	94,9%	426 IU/l
Bilirubin	20,5%	79,5%	4,4 mg/dl
GOT	46,2%	53,8%	327,3 U/l
GPT	48,7%	51,3%	226,6 U/l
GGT	38,5%	61,5%	525 U/l

3.2.1 Prognose der Hepatopathien

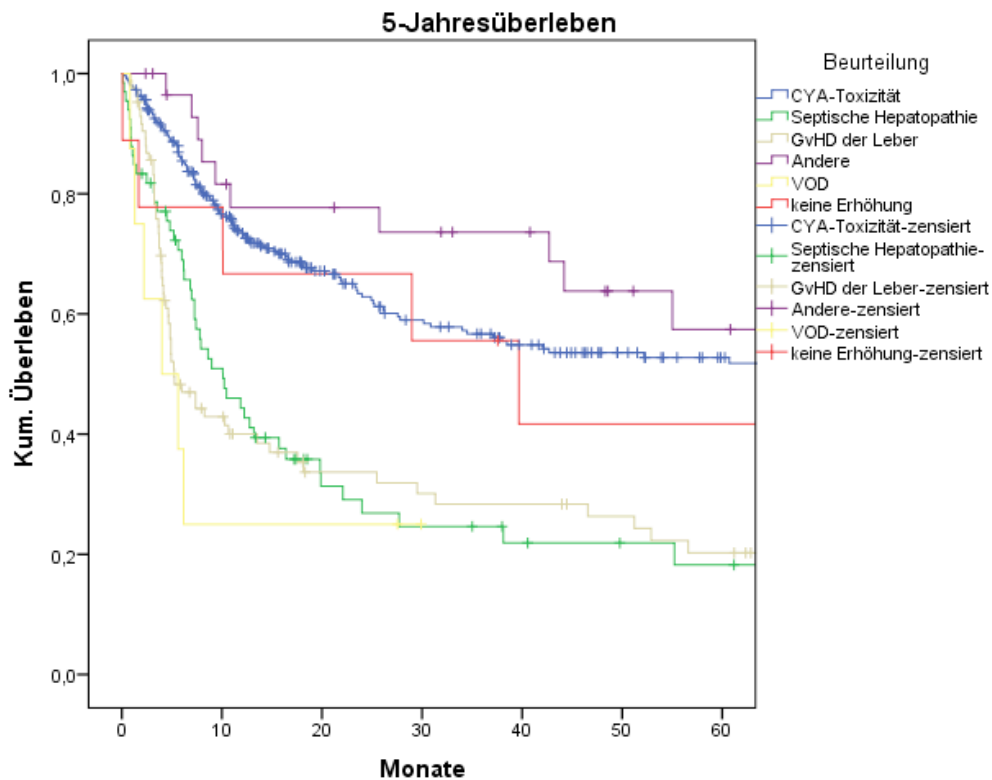
Im beobachteten Kollektiv beträgt die Gesamtmortalität 52,4% (259 Pat.), bei einer Rezidivrate von 29,4% (145 Pat.). Initial versterben 27,1% (134 Pat.) an therapieassoziierten Komplikationen. Neben der Gesamt-Überlebenszeit wurden 1- und 5-Jahresüberleben berechnet. Dabei wurde mit Hilfe des Log Rank Tests auf Unterschiede bezüglich der angegebenen Beurteilung getestet. Die Ergebnisse haben einen signifikanten P-Wert von $P < 0,000$. Der Beobachtungszeitraum beträgt durchschnittlich 29 Monate, mit dem kürzesten Zeitraum von 2 Tagen und einem maximalen von 132 beobachteten Monaten.

Als Status definierende Variable wurde die Therapie assoziierte Mortalität (TRM) gewählt. Insgesamt verstarben 134 Patienten an TRM, die genaue Verteilung der TRM auf die einzelnen Hepatopathien kann aus Tabelle Nr. 14 entnommen werden.

Tabelle 14: TRM und Überleben bei auftretenden Hepatopathien im Beobachtungszeitraum			
Hepatopathie	Anzahl an TRM	1-JÜ TRM	5-JÜ TRM
Cyclosporin-A assoziierte Toxizität	20,5% (61)	72%	52%
Septische Hepatopathie	36,4% (24)	43%	19%
Graft vs. Host Disease der Leber	45,2% (38)	40%	20%
Vena Occlusive Disease	50% (4)	26%	0%
Andere	16,7% (5)	78%	58%
Keine Erhöhung	22,2% (2)	67%	42%

Patienten ohne Hepatopathien sowie Patienten mit CsA assoziierter und anderen Hepatopathien hatten eine vergleichbar niedrige TRM. Sie stieg bei Patienten mit septischer Hepatopathie an und erreichte den höchsten Anteil bei GvHD und VOD. Dies spiegelte sich auch in den Überlebenskurven (Abb. 7) wieder.

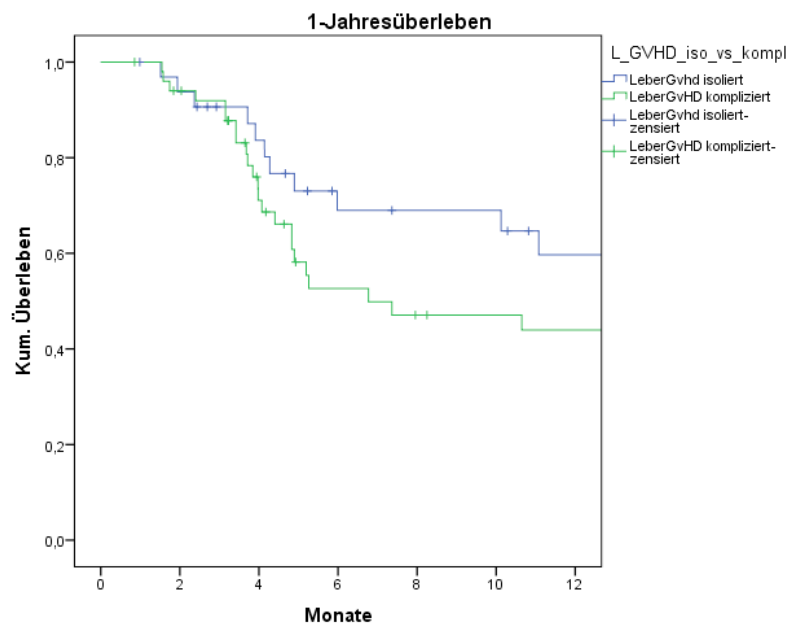
Abbildung 6: Overallsurvival der Hepatopathien



3.2.2 Prognose der isolierten Leber GvHD im Vergleich zur kombinierten Leber GvHD

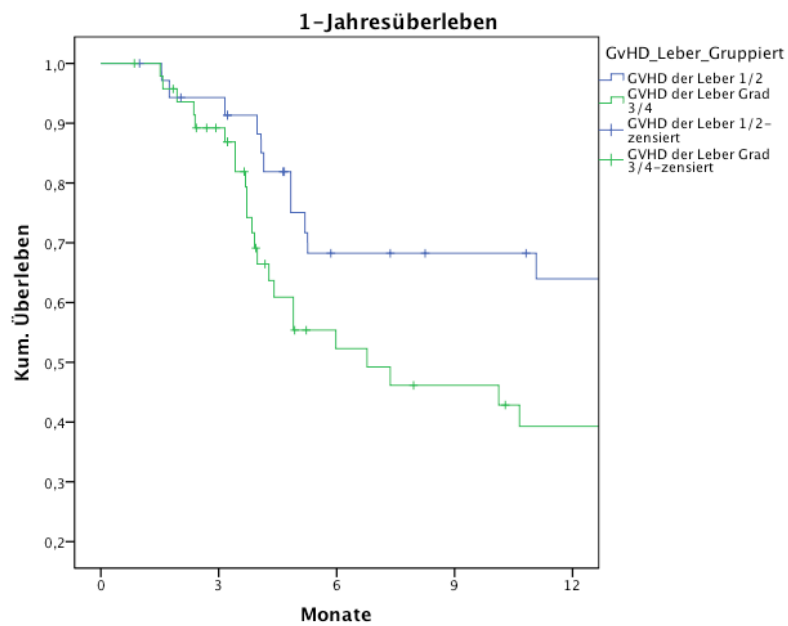
Die Leber GvHD wurde unterteilt in isolierte Fälle (39,3%) und eine kombinierte GvHD (60,7%), also Leber und Darm. Auf Grundlage dieser Aufteilung wurden die Überlebensraten mithilfe der Kaplan Meier Methode berechnet. Dabei zeigt sich ein 1-Jahres Überleben von 59% und ein 5-Jahres Überleben von 52% für die isolierte Leber GvHD. Die kombinierte Leber GvHD weist im Vergleich dazu ein 1-Jahres Überleben von 44% und eine 5-Jahres Überleben von 26% auf. Die Unterschiede nähern sich hierbei an das Signifikanzniveau an ($P < 0,077$). Wird die Schwere der akuten GvHD der Leber betrachtet, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,045$) im 1-Jahresüberleben (GvHD-Schweregrad 1+ 2; 0,64 % 1-JÜ / GvHD-Schweregrad 3+4; 40% 1-JÜ).

Abbildung 7: TRM Überlebensfunktion isolierte vs. komplizierte GvHD



$p < 0,077$

Abbildung 8: TRM Überlebensfunktion Leber-GvHD gruppiert



$p < 0,045$

3.3 Risikofaktorenanalyse

Im folgenden Abschnitt soll nach Risikofaktoren für das Auftreten von Hepatopathien, speziell von GvHD und VOD gesucht werden. Als hinreichend große Kontrollgruppe diente die Cyclosporin-A-assoziierte Toxizität.

3.3.1 Kreuztabellen

3.3.1.1 Cyclosporin-A-Assoziierte Toxizität

Im Chi-Quadrat Test ergab sich kein spezifischer Risikofaktor für die Cyclosporin A-assoziierte Toxizität.

Tabelle 15: Cyclosporin A Toxizität und Risikofaktoren			
Risikofaktoren	Cyclosporin A Toxizität		P
	positiv	negativ	
Geschlecht Pat:			
M	57,4%	63,3%	0,185
W	42,6%	36,7%	
Alter Pat:			
Über 46	56,6%	53,5%	0,481
Unter 46	43,4%	46,5%	
Stage			
1	18,5%	14,7%	0,392
2	40,2%	38,8%	
3	41,4%	46,5%	
CMV Status			
Pos	45,8%	47,3%	0,728
neg	54,2%	52,7%	
RTRL_2848			
Nein	20,3%	21,1%	0,733
Hetero	56,8%	51,1%	
Homo	23%	27,8%	
SNP8 Patient:			
Ja	5,7%	12,7%	0,102
Nein	94,3%	87,3%	
SNP 12 Patient			
Ja	3,4%	2,9%	0,843
Nein	96,6%	97,1%	
SNP 13 Patient			
Ja	6,9%	5,9%	0,766
Nein	93,1%	94,1%	
Patient positiv			
Ja	16,1%	20,6%	0,428
Nein	93,1%	79,4%	
Wt=0	71%	68,7%	0,863
1= 8 oder 12	15,9%	19,3%	
2= 13 oder C	13%	12,0%	
Spenderalter			
Über 39,5	45,5%	50,2%	0,302
Unter 39,5	54,5%	49,8%	
Spendergeschlecht			

M	59,8%	50,2%	0,302
W	40,2%	49,8%	
Spender CMV			
Positiv	39,8%	46,1%	0,153
Negativ	60,2%	53,9%	
Geschlechtsmatching			
M/M (Pat/Spender.)	37,3%	44,9%	0,397
F/F	20,1%	17,6%	
M/F	20,1%	18,4%	
F/M	22,5%	19,2%	
Spendeart			
Nabelschnurblut	0%	0,4%	0,517
Geschwisterspende	37,8%	40%	
URD	62,2%	59,6%	
Induktionsschema			
RIC	71,1%	66,1%	0,235
Standard	28,9%	33,9%	
Stammzellquelle			
Nabelschnurblut	0%	0,4%	0,466
Knochenmark	12,4%	10,2%	
PBSC	87,6%	89,4%	
SNP8			
Ja	7%	11,8%	0,266
Nein	93%	88,2%	
SNP 12			
Ja	2,3%	1%	0,463
Nein	97,7%	99%	
SNP13			
Ja	7%	8,8%	0,642
Nein	93%	91,2%	
Spender positiv			
Ja	14%	19,6%	0,304
Nein	86%	80,4%	
Wildtyp=0	71%	67,1%	0,696
Patient=1	15,9%	12,9%	
Spender=2	7,2%	11,8%	
Pat.+Spend.=3	5,8%	8,2%	
Spender TRL9_2848			
Nein	15,1%	17,2%	0,266
Hetero	45,2%	58,6%	
Homo	39,7%	24,1%	
Spender+Patient wt	71%	68,7%	0,822
Spender o Patient var	23,2%	22,9%	
Spender+Patient var	5,8%	8,4%	

3.3.1.2 Graft vs. Host Disease der Leber

Bei Überprüfung der Variablen, die als Risikofaktoren in Frage kommen, zeigt sich beim NOD-2-SNP-8 des Patienten ein hochsignifikantes Ergebnis von $P=0,007$. Hierbei wird deutlich, dass 21,1% bei einer GvHD der Leber einen positiven Nachweis für

eine Mutation des SNP-8 haben, während dieser Nachweis bei Patienten ohne GvHD nur bei 6.6% vorlag.

Mit einer Signifikanz von 0,049 zeigt sich auch ein Zusammenhang mit dem applizierten Konditionierungsschema: Patienten mit Standard-Konditionierung haben ein höheres GvHD Risiko.

Ein weiterer Risikofaktor - das Geschlecht des Patienten - nähert sich mit einem Wert von $P = 0,073$ an das Signifikanzniveau an. 69% der Patienten mit einer GvHD der Leber sind männlich, verglichen mit 31% weiblichen Patienten.

Tabelle 16: GvHD-Leber und Risikofaktoren

Leber GvHD			
Risikofaktor	positiv	negativ	P
Geschlecht			
M	69%	58,5%	0,073
W	31%	41,5%	
Alter des Patienten			
Über 46	48,8%	56,3%	0,206
Unter 46	51,2%	43,7%	
Stage			
1	13,1%	17,3%	0,510
2	38,1%	39%	
3	48,8%	42,9%	
CMV Status Patient			
Positiv	42,9%	47,3%	0,455
Negativ	57,1%	52,7%	
RTRL9_2848			
Nein	27,3%	19,1%	0,255
Hetero	57,6%	52,7%	
Homo	15,2%	28,2%	
SNP8 Patient			
Ja	21,1%	6,6%	0,007
Nein	78,9%	93,4%	
SNP12 Patient			
Ja	5,3%	2,6%	0,411
Nein	94,7%	97,4%	
SNP13 Patient			
Ja	5,3%	6,6%	0,759
Nein	94,7%	93,4%	
Pat pos			
Ja	28,9%	15,9%	0,064
Nein	71,1%	84,1%	
Wt=0	53,3%	73,8%	0,091
8 oder 12=1	26,7%	15,6%	
13 oder C=2	20%	10,7%	
Geschlecht Spender			
M	66,7%	61%	0,328
W	33,3%	39%	
Alter Spender			
Über 39,5	60,7%	72%	0,161
Unter 39,5	39,3%	28%	
Spender CMV			
Positiv	45,2%	42,4%	0,637

Negativ	54,8%	57,6%	
Geschlechtsmatching			
M/M (Pat/Spend)	50%	39,3%	0,271
F/F	14,3%	19,8%	
M/F	19%	19,3%	
F/M	16,7%	21,7%	
Spendeart			
Nabelschnurblut	0%	0,2%	0,858
Geschwisterspende	40,5%	38,5%	
Fremdspende	59,5%	61,2%	
Induktionsschema			
RIC	59,5%	70,5%	0,049
Standard	40,5%	29,5%	
Stammzellquelle			
Nabelschnurblut	0%	0,2%	0,586
Knochenmark	14,3%	10,7%	
PBSC	85,7%	89,9%	
Spender TRL9_2848			
Nein	18,2%	15,7%	0,621
Hetero	57,6%	51,2%	
Homo	24,2%	33,1%	
SNP 8			
Ja	15,8%	8%	0,621
Nein	84,2%	92%	
SNP12			
Ja	15,8%	8%	0,145
Nein	84,2%	92%	
SNP13			
Ja	10,5%	7,3%	0,516
Nein	89,5%	92,7%	
Spender positiv			
Ja	23,7%	15,3%	0,221
Nein	76,3%	84,7%	
Wt=0	51,6%	73,2%	0,138
Patient=1	22,6%	12,2%	
Spender=2	16,1%	8,1%	
Spender+Patient=3	9,7%	6,5%	
Spen+Pat wt	53,3%	73,8%	0,088
Spend o Pat var	36,7%	19,7%	
Spend +Pat var	10%	6,6%	

3.3.1.3 Veno-Occlusive-Disease

Die Untersuchung auf Risikofaktoren für diese Hepatopathie ergibt eine Annäherung an das Signifikanzniveau für eine Mutation des SNP-8 des Spenders mit einem $P < 0,051$. Hier zeigt sich dass 9,1 % der Patienten die eine Veno-Occlusive-Disease haben, gleichzeitig eine SNP-8 Mutation des Spenders aufweisen. Die restlichen Risikofaktoren zeigen keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 17: VOD und Risikofaktoren

Risikofaktor	VOD		P
	Positiv	negativ	
Geschlecht Patient			
M	75%	60,1%	0,392
W	25%	39,9%	
Alter Patient			
Über 46	75%	54,7%	0,252
Unter 46	25%	45,3%	
Stage			
1	12,5%	16,7%	0,924
2	37,5%	39,5%	
3	50%	43,8%	
CMV Status			
Positiv	37,5%	46,7%	0,605
Negativ	62,5%	53,3%	
Patient TRL9 2848			
Nein	50%	20,4%	0,302
Hetero	0%	54,3%	
Homo	50%	25,3%	
SNP8			
Ja	50%	9,1%	0,050
Nein	50%	90,9%	
SNP12			
Ja	0%	3,2%	0,797
Nein	100%	96,8%	
SNP13			
Ja	0%	6,4%	0,711
Nein	100%	93,6%	
Patient positiv			
Ja	50%	6,4%	0,249
Nein	50%	93,6%	
Wt=0	50%	70%	0,460
8 o. 12=1	50%	17,3%	
13 o C=2	0%	12,7%	
Geschlecht Spender			
M	50%	62,1%	0,483
W	50%	37,9%	
Alter Spender			
Über 40	37,5%	48%	0,555
Unter 40	62,5%	52%	
Spender CMV			
Neg	37,5%	43%	0,755
Pos	62,5%	57%	
Geschlechtsmatching			
M/M	37,5%	41,2%	0,597
F/F	12,5%	18,9%	
M/F	37,5%	18,9%	
F/M	12,5%	21%	
Spendeart			
Nabelschnurblut	0%	0,2%	0,711
Geschwisterspende	25%	39,1%	
Fremdspende	75%	60,7%	
Induktionsschema			
RIC	75%	68,5%	0,695
Standard	25%	31,5%	
Stammzellquelle			
Nabelschnurblut	0	0,2	0,585
Knochemark	0	11,5%	
PBSC	100%	88,3%	

DTRL9_2848			
Nein	50%	15,8%	0,358
Hetero	50%	52,5%	
Homo	0%	31,6%	
SNP 8 Spender			
Ja	50%	9,1%	0,051
Nein	50%	90,9%	
SNP 12 Spender			
Ja	0%	1,6%	0,856
Nein	100%	98,4%	
SNP 13 Spender			
Ja	0%	8,1%	0,657
Nein	100%	91,9%	
Spender positiv			
Ja	50%	16,7%	0,212
Nein	50%	83,3%	
0=WT	50%	69,1%	0,122
1=Patient	0%	14,5%	
2=Spender	0%	9,9%	
3=Spender+Patient	50%	6,6%	
Patient+Spender wt	50%	70%	0,058
Patient oder Spender var	0%	23,3%	
Spender+Patient var	50%	6,7%	

3.3.2 Zeitabhängige Cox Regression

Im nächsten Schritt sollen nun die signifikanten Risikofaktoren auf ihren Einfluss bezüglich des zeitlichen Auftretens der GvHD hin untersucht werden und auf eine mögliche erhöhte Inzidenz an TRM.

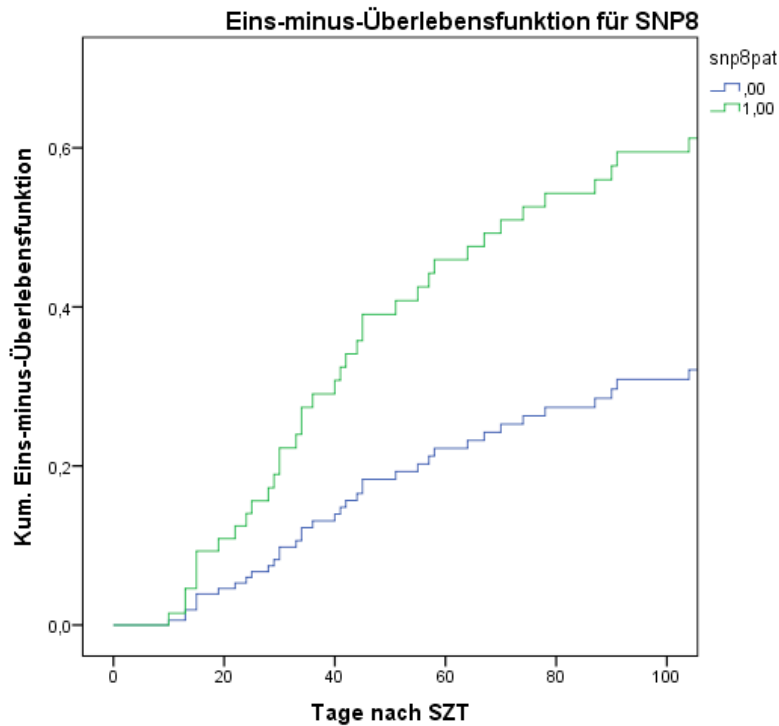
Als zeitlicher Parameter wird das Auftreten der GvHD innerhalb eines Jahres gewählt, als Risikofaktoren das Alter der Patienten, das Krankheitsstadium, die Spenderart und der NOD Status.

Der Faktor positiver SNP-8 bei Patienten zeigt einen signifikanten Trend, der in der unteren Tabelle dargestellt ist. Dieser Faktor erhöht das Risiko an einer GvHD im Verlauf von einem Jahr zu erkranken auf das 2,4-fache, verglichen mit Patienten, die diesen Faktor nicht aufweisen ($P < 0,030$).

Tabelle 18: Cox Regressionsanalyse der Risikofaktoren			
Risikofaktor	Hazard	Signifikanz	95 %Konfidenz
Patientenalter	0,921	0,810	0,469-1,807
Stadium	0,755	0,582	0,277-2,055
Spenderart	0,795	0,494	0,412-1,534
SNP 8	2,446	0,030	1,089-5,493

Aus der angefügten Abbildung ist ersichtlich, dass eine vorhandene Mutation des SNP-8 die Rate an GvHD der Leber, im Gegensatz zur fehlenden Mutation erkennbar erhöht.

Abbildung 9: Darstellung der Erhöhten Leber GvHD Inzidenz bei positiven NOD 2
SNP 8 Polymorphismus



3.4 Risikofaktoren für TRM bei Patienten mit Leber GvHD

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der geprüften Risikofaktoren im Kollektiv der Patienten mit einer akuten GvHD der Leber dargestellt. Es zeigt sich, dass die Art der Konditionierung einen signifikanten Zusammenhang ergibt, bei der 71% der Patienten die mit einer RIC Induktion behandelt wurden, verstarben.

Tabelle 19: Risikofaktoren für TRM bei gleichzeitiger Leber-GvHD

Risikofaktor	TRM		P-Wert
	positiv	negativ	
Geschlecht Patient			
M	65,8%	71,7%	0,557
W	34,2%	28,3%	
Alter Patient			
Über 46	42,1%	41,3%	0,130
Unter 46	57,9%	58,7%	
Stadium			
1	13,2%	13%	0,768
2	42,1%	34,8%	
3	44,7%	52,2%	
CMV Status			
Positiv	44,7%	45,7%	0,933
Negativ	55,3%	54,3%	

Patient TRL9 2848			
Nein	27,8%	26,7%	0,426
Hetero	50%	66,7%	
Homo	22,2%	6,7%	
SNP8			
Ja	22,2%	20%	0,867
Nein	77,8%	80%	
SNP12			
Ja	0%	10%	0,168
Nein	100%	90%	
SNP13			
Ja	5,6%	5%	0,939
Nein	94,4%	95%	
Patient positiv			
Ja	27,8%	30%	0,880
Nein	72,2%	70%	
Wt=0	56,5%	50%	0,943
8 o. 12=1	25%	28,6%	
13 o C=2	18,8%	21,4%	
Geschlecht Spender			
M	57,9%	73,9%	0,121
W	42,1%	26,1%	
Alter Spender			
Über 40	62,2%	48,9%	0,229
Unter 40	37,8%	51,5%	
Spender CMV			
Neg	55,3%	54,3%	0,933
Pos	44,7%	45,7%	
Geschlechtsmatching			
M/M	42,1%	56,5%	0,473
F/F	18,4%	10,9%	
M/F	23,7%	15,2%	
F/M	15,8%	17,4%	
Spendeart			
Nabelschnurblut	39,5%	41,3%	0,865
Geschwisterspende	60,5%	58,7%	
Fremdspende			
Induktionsschema			
RIC	71,1%	50%	0,050
Standard	28,9%	50%	
Stammzellquelle			
Nabelschnurblut			0,720
Knochenmark	15,8%	13%	
PBSC	84,2%	87%	
DTRL9_2848			
Nein	16,7%	20%	0,904
Hetero	61,1%	53,3%	
Homo	22,2%	26,7%	
SNP 8 Spender			
Ja	16,7%	15%	0,888
Nein	83,3%	85%	
SNP 12 Spender			
Ja	0	5%	0,336
Nein	100%	95%	
SNP 13 Spender			
Ja	10%	11,1%	0,911
Nein	90%	88,9%	
Spender positiv			

Ja	22.2%	25%	0,841
Nein	77,8%	75%	
0=WT	52,9%	50%	0,887
1=Patient	17,6%	28,6%	
2=Spender	17,6%	14,3%	
3=Spender+Patient	11,8%	7,1%	

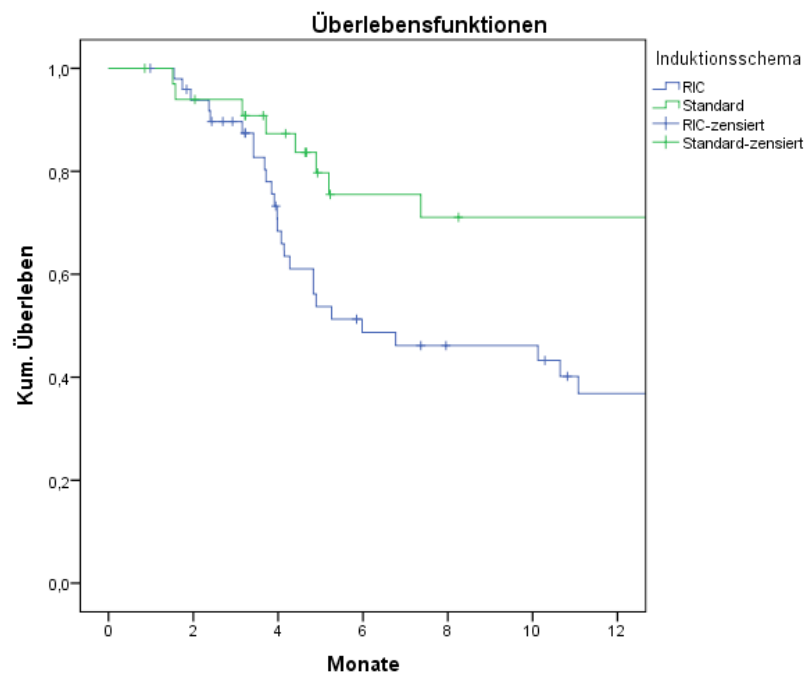
Neben dem Einfluss auf das Auftreten soll untersucht werden, ob die zuvor erhobenen Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die TRM, bei gleichzeitig vorhandener GvHD der Leber, haben. Mit Hilfe der Cox-Regression soll ein möglicher signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Als Risikofaktoren werden das Patientenalter, das Krankheitsstadium, die Spenderart und die Konditionierung verwendet. Es zeigt sich keiner der Faktoren als signifikant.

Tabelle 20: TRM Abhängigkeit von Risikofaktoren bei Leber-GvHD

Faktor	Hazard	Signifikanz	95%Konfidenzint.
Patientenalter	0,714	0,358	0,349- 1,464
Stadium	0,689	0,503	0,243- 2,001
Spenderart	1,048	0,894	0,530- 2,071
Konditionierung	1,425	0,093	0,942- 2,154

Betrachtet man die vorhergehende Feststellung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode, so fällt auf, dass das mittlere Gesamtüberleben bei gleichzeitiger GvHD der Leber abhängig ist vom Induktionsschema. Patienten die eine RIC erhalten haben, haben ein 1-Jahres Überleben von 37 % verglichen mit der Standardinduktion 71% (P= 0,014). Die Abbildung soll in diesem Zusammenhang den negativen prognostischen Wert einer RIC im Zusammenhang mit einer GVHD der Leber darstellen. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt zwischen Spender und Konditionierung liegt im Alter der RIC konditionierten Patienten, da diese älter waren (>46 yo, 68% RIC vs. <46 yo 32%, P<0,000).

Abbildung 10: 1-Jahres Überleben in Abhängigkeit vom Konditionierungsschema



$P < 0,014$

4. Diskussion

4.1 Inzidenz und Überleben bei Hepatopathien

4.1.1 GvHD

In der durchgeführten Analyse erkrankten 17% der untersuchten Patienten an einer GvHD der Leber. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit Ergebnissen von anderen Arbeiten (MacMillian et al, 2002; Robin et al, 2009; Lee et al, 2005), wobei die Arbeit von Gooley mit einer sehr niedrigen Inzidenz von 2% heraussteicht (Gooley et al, 2010). Die vergleichsweise hohe Inzidenz in älteren Studien konnte in den letzten Jahren gesenkt werden und steht nun in Übereinstimmung mit der in der vorliegenden Arbeit (Lee et al, 2005; Robin et al 2009). Dies ist zurückzuführen auf die verbesserte peritransplantationelle Vorbereitung, das verbesserte Management von Toxizitäten und die verbesserte Immunsuppression, wobei jedoch eine Stagnation auf der Höhe von durchschnittlich 20% festzustellen ist. Neben der gleichbleibenden Inzidenz ist aber die vergleichsweise hohe Prävalenz der Grad 4 GvHD der Leber auffällig. Dies kann auf das möglicherweise bei der Leber-GvHD häufige Versagen der initialen Steroidtherapie zurückgeführt werden und auf ein Fortschreiten der akuten GvHD. Versagt die Therapie anfangs, so muss von einer schweren Ausprägung der GvHD der Leber ausgegangen werden, diese bedarf dann einer komplizierteren Second Line-Therapie (Weisdorf et al, 1990), die wiederum mit einer erhöhten Mortalität von 70% verbunden ist. Im beobachteten Kollektiv weist die akute GvHD der Leber das drittschlechteste Langzeitüberleben auf. Das 1 Jahres Überleben beträgt 51%, das 5-Jahres-Überleben 37%. Somit ist die akute GvHD der Leber ein wesentlicher limitierender Faktor für das frühe Überleben allogenen stammzell-transplantierten Patienten im Vergleich zu anderen untersuchten Hepatopathien im Kollektiv. Die GvHD hat eine therapie-assoziierte Mortalität von 45,2%, nur übertroffen von der VOD mit 50%. Die hohe initiale Mortalität von 45,2% der GvHD der Leber resultiert aus der tiefen Schädigung der Leber in Kombination mit einem Funktionsverlust dieses Organs, was in Symptomen des akuten Leberversagens oder auch des Multiorganversagens enden kann. In besonderem Maße sind hierbei Lunge und Niere betroffen. (Zager et al, 1994; Finke et al 1995; Gruss et al 1995). Es ist gesichert, dass die Höhe und vor allem die Geschwindigkeit des Anstiegs des Bilirubins, als Marker für eine Leberschädigung, ein prognostisch ungünstiger Marker für das Überleben darstellt (Gooley et al, 2005). Leisenring (Leisenring et al, 2006) konnte zeigen, dass der schnelle Anstieg des Bilirubins als Aktivitätsmarker der akuten GvHD der Leber in Kombina-

tion mit anderen klinischen Parametern als prädiktiver Faktor für das Überleben dienen kann. Allgemein kann festgehalten werden, dass die akute GvHD der Leber einen bedeutenden Faktor für die initiale therapieassoziierte und tumorfreie Mortalität in dem hier untersuchten Kollektiv, wie auch in anderen Studien darstellt (Robin et al, 2009).

Tritt die Leber GvHD zusammen mit der intestinalen GvHD auf, was bei ca. 10% der Fall ist, verglichen mit isolierter Leber GvHD von 3% (Jagasia et al, 2012), kommt es zu einem signifikant schlechteren Überleben, da der Gesamtgrad der GvHD höher ist (Weisdorf et al, 1990, Pidala et al, 2013). Man könnte behaupten, dass im Rahmen der kombinierten akuten GvHD von Leber und Darm die Schädigung des Darmepithels die Entzündungsreaktion unterhält und dadurch das Outcome verschlechtert. Dies legt auch der Vergleich der isolierten Leber GvHD mit der komplexen, also in Kombination mit der intestinalen GvHD, in den Überlebenskurven nahe. Die isolierte Leber GvHD zeigt hierbei ein 5 Jahres Überleben von 53,8%, im Vergleich zu der kombinierten Form von 47,6% ($P < 0,077$). Der Unterschied stellt sich hierbei als nicht signifikant dar, könnte aber auf den postulierten Zusammenhang hindeuten.

Die Leber GvHD ist gekennzeichnet durch eine Cholangitis, eine portalvenöse Hepatitis sowie eine Cholestase (Murai et al, 1999). Bisherige Theorien zur Pathophysiologie gehen davon aus, dass CD8⁺ T-Zellen, die über Chemokine, wie CCR5, in die Leber migrieren (Wysockie et al 2004; Choi et al, 2007), HLA und minor Antigene auf den Gallengangsepithelien erkennen. Dies führt zu einer Freisetzung von vorbereiteten Fas-FasL und CD40-CD40L (Saito et al, 1998), was in einer apoptotischen Schädigung der Zellen endet (Wasem et al, 2001). Die Assoziation mit SNP8 zeigt das der erste Schritt im Dreiphasenmodel von Ferrara, die Aktivierung der angeborenen sogenannten „innate immunity“, durch die erhöhte Belastung mit bakteriellen PAMPs ebenfalls für die GvHD der Leber angewendet werden kann. Die genaueren Mechanismen werden im Kapitel 4.3 SNP8 als Risikofaktor besprochen.

4.1.2 VOD

In der gesamten Beobachtungszeit trat die Veno-Occlusive Disease der Leber mit einer Häufigkeit von 1,6% auf - im Durchschnitt nach 16 Tagen post-allogener SZT- wobei jeder zweite Patient verstarb. Betrachtet man Angaben aus der Literatur, so fällt auf, dass die erhobene Inzidenz im Regensburger Kollektiv niedriger ist als in vergleichbaren Untersuchungen (vgl. Carreras et al, 1998; Carreras et al, 2011) und deutlich von den Ergebnissen der ersten Untersuchungen aus Seattle (McDonald et al, 1984) ab-

weicht. Die Unterschiede in der Inzidenz können einerseits durch die unterschiedlichen Risikofaktoren der Patienten erklärt werden, das Patientenkollektiv an sich, die unterschiedliche Definition der VOD und andererseits durch die Art der Therapie. Patienten im Seattle-Kollektiv haben eine toxische hochdosierte Chemotherapie im Sinne einer myeloablativen Konditionierung erhalten. Hingegen wurde diese in unserem Kollektiv nur in 31,4% aller Fälle angewandt. Möglicherweise kann auch die medikamentöse Prophylaxe der VOD als ausschlaggebender Faktor angesehen werden, wobei dies noch weiterer Untersuchungen bedarf (Hägglund et al, 1997). Die Höhe der Mortalität ist mit ca. 50% nicht deutlich abweichend von den Ergebnissen anderer Untersuchungen.

4.1.3 Cyclosporin A assoziierte Toxizität

Die Cyclosporin-A-assoziierte Toxizität der Leber manifestiert sich bei 60,1% der Patienten, durchschnittlich 125 Tage post-allogener SZT mit einer Erhöhung der GOT in 55,2% und in einem Bilirubinanstieg bei 35,7%. Die Komplikation weist dabei eine 5-Jahres-Überlebensrate von 73% auf und stellt somit keine Gefährdung der Patienten hinsichtlich der Mortalität dar. Die Labortwerterhöhungen zeigen eine unspezifische Leberschädigung mit einer Dominanz der Transaminasen (Hagar et al; 2004), auffallend ist hingegen, dass die alkalische Phosphatase nur in 9,8% erhöht ist, was allerdings auch in anderen Arbeiten beobachtet werden konnte (Stone et al, 1987; Thompson et al, 1981; Hagar et al, 2004). Ausgehend von den Laborwerten kann behauptet werden, dass die Cyclosporin-A-Hepatotoxizität eine Funktionsstörung der Gallensekretion (Cholestase) mit nachfolgender oxidativer Schädigung und Apoptose der Hepatozyten ist (Deters et al, 1997; Chan, Shaffer; 1997; Chanussot et al, 1992; Le Thai et al, 1998; Araujo et al, 2007). Die initiale intrazelluläre Cholestase, deshalb oft ohne entsprechende Billirubin- beziehungsweise AP-Spiegel im Blut, wird durch die kompetitive Hemmung von aktiven Gallensalzexkretionspumpen durch Cyclosporin-A ausgelöst (Stieger et al, 2000; Kostrubsky et al, 2003). Der nächste Schritt ist die oxidative Schädigung der Hepatozyten (Grub et al, 2000; Grub et al; 2000). Die weiteren genaueren intrazellulären Mechanismen sind allerdings noch unbekannt (Kaya et al, 2008). Die Therapie besteht aus der Reduktion der Medikamentendosis (Klintmalm et al, 1981; Bennett et al, 1986; Rush et al, 1991) sowie der Gabe von Ursodesoxycholsäure (Kallinowski et al, 1991; Caroli-Bosc et al, 2000).

4.2 Risikofaktorenanalyse

4.2.1 Bekannte GvHD Risikofaktoren

Bereits fest etablierte Risikofaktoren für das Auftreten und die Schwere einer GvHD sind die Stammzellquelle, das Alter des Patienten, die Art der Konditionierung, die Art der GvHD-Prophylaxe und schließlich als wichtigster Faktor, der Grad der HLA Übereinstimmung zwischen Patient und Spender. In der vorliegenden Arbeit wurden die oben genannten Faktoren, mit Ausnahme der GvHD Prophylaxe und der HLA Übereinstimmung, geprüft. Hinzugefügt wurden CMV Spender- sowie Patientenimmunistatus, Stadium der zugrunde liegenden Erkrankung und genetische Polymorphismen, die in den nächsten Kapiteln genauer besprochen werden. Als signifikant haben sich hierbei der SNP 8 Patienten Polymorphismus sowie die Konditionierung und das Patientengeschlecht erwiesen.

Je höher der Grad der HLA Übereinstimmung, desto niedriger die Inzidenz und die Schwere der akuten GvHD. Bei kompletter Übereinstimmung und genetischer Identität im Fall der Geschwistersituation beträgt die Inzidenz einer schweren GvHD, definiert als Grad III/ IV, 20%-30% (Yakoub-Agha et al, 2006; Kernan et al, 1993; Flomenberg et al, 2004). Festzuhalten ist, dass ein Fremdspender mit HLA-Match ohne genetische Identität immer ein höheres Risiko an schwerer GvHD und ein schlechteres Ausgangsergebnis mit sich bringt (Kernan et al, 1993; Szydlo et al, 1997), was mit Allel und Antigenmismatches weiter ansteigt. Dies kann aber partiell durch den zusätzlichen Einsatz von ATG in der GvHD Prophylaxe kompensiert werden (Finke et al, 2009). Ein Anstieg der Prävalenz der akuten GvHD sowie des Graft vs. Leukämie Effekts konnte für Polymorphismen der minor-Histocompatibility Complex Proteine, so zum Beispiel für Y-Chromosom assoziierte histocompatibility Gene gefunden werden, dabei handelt es sich um polymorphe Peptide die HLA assoziiert produziert werden (Simpson et al, 1998; Spierings et al, 2005; Goulmy, 2006).

Unter der Gruppe der non-MHC Gene versteht man Polymorphismus oder Deletion eines kompletten Gens im menschliche Genom, was zum Verlust oder zur Veränderung des dafür kodierten Proteins führt. Peptide dieses Proteins werden in Verbindung mit dem MHC dann als fremd erkannt.

Bisher werden drei Arten der Stammzellgewinnung genutzt: direkte Aspiration des Knochenmarks, vorzugsweise aus dem Beckenkamm, Apherese der Stammzellen aus dem peripheren Blut (PBSC) nach vorheriger Mobilisation durch GCSF und Stammzellen aus Nabelschnurblut. PBSC als Stammzellquelle enthält mehr T-Lymphozyten als Knochenmark, erhöht deshalb die Inzidenz einer cGvHD (Cutler et al, 2001) und verlängert die Therapiedauer einer chronischen GvHD (Stewart et al, 2004). Im direkten Vergleich zum Knochenmark als Stammzellquelle zeigt sich eine erhöhte Inzidenz der chronischen GvHD (Champlin et al, 2000; Schrezenmeier et al, 2007), Weiterhin ist die immunologische wie auch die hämatologische Rekonstitution schneller und das krankheitsfreie Überleben verlängert (Elmaagacli et al, 2002). Langzeitbeobachtungen ergeben einen Vorteil der PBSC gegenüber dem Knochenmark bezüglich des Rezidivs der malignen Grunderkrankung. In der Patientengruppe, die eine SZT mit PBSC erhalten hat, betrug die Rezidivrate 20%, verglichen mit 32% in der Gruppe, die Knochenmark als Stammzellquelle erhalten haben (Mielcarek et al, 2012). In den letzten 10 Jahren konnten Nabelschnurblut-Stammzellen in der Behandlung von Hoch-Risiko-Patienten die keinen HLA passenden Spender haben, erfolgreich etabliert werden (Oran, Shpall, 2012). Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit, diese HLA-Different zu transplantieren, was im Vergleich zu HLA-Different transplantiertem Knochenmark oder PBSZ zu einer niedrigeren Rate an schwerer akuter GvHD führt (Davies et al, 1996; Davies et al 2001, Eapen et al, 2010). Im Überleben sowie für die TRM und das Gesamtüberleben ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Nabelschnurblut und Knochenmark als Stammzellquelle (Rocha et al, 2004).

Die Stammzellquelle (Knochenmark vs. Periphere Stammzellen vs. Nabelschnurblut), ergab keine Konsequenz für die Inzidenz einer akuten GvHD der Leber in unserem Kollektiv. Dieses Ergebnis steht in Konkordanz zu den Ergebnissen von Anasetti, der ebenfalls keinen Unterschied in Bezug auf die Inzidenz einer GvHD feststellen konnte (Anasetti et al, 2012). Im Widerspruch dazu steht die Arbeit von Eapen, der feststellte, dass es bei der Verwendung von PBSC zu einer erhöhten Rate an akuter GvHD und zu keinerlei Überlebensvorteil kommt (Eapen et al, 2007). Anzumerken ist, dass die Arbeit von Eapen einen Zeitraum von drei Jahren zur Auswertung nutzt, was in einem homogenen Patientenkollektiv mündet, verglichen mit unserer Arbeit, die einen Zeitraum von 12 Jahren bearbeitet. Bezogen auf die Inzidenz einer akuten GvHD der Leber ergibt sich kein Nachteil beziehungsweise Vorteil aus den genannten Stammzellquellen. Unterschiede können sich im Rezidivverhalten und im Überleben darstellen (Pidala et al,

2009; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005). Dies wurde aber nicht in unserer Arbeit untersucht.

Die Kombination von Spender- und Patientengeschlecht im Rahmen der prätransplant - Vorbereitung müssen, um die Inzidenz der GvHD zu verringern, beachtet werden. Insbesondere männliche Patienten die ihre SZT von einer Frau erhalten - speziell bei Spenderinnen nach mehreren Schwangerschaften - haben ein erhöhtes Risiko an einer GvHD zu erkranken (Atkinson et al, 1986; Flowers et al, 1990; Nash et al, 1992; Gratwohl et al, 2001). Die Reaktion wird durch zytotoxische T-Zellen der Spenderin ausgelöst, die verschiedene Y-miH des Spenders erkennen. Dies wird insbesondere durch vorherige Schwangerschaften erleichtert, da das fetale Gewebe die T Zellen sensibilisiert (Goulmy et al, 1977; Perreault et al, 1990; Stern et al, 2008).

Die Untersuchung des Geschlechtes der Patienten ergab einen möglichen Zusammenhang bezüglich des männlichen Geschlechtes und der akuten Leber GvHD. Dieser Zusammenhang muss kritisch betrachtet werden. Es ist anzunehmen, dass der Zusammenhang nicht komplett auf das Geschlecht des Patienten als Risikofaktor rückführbar ist, sondern vielmehr auf den geschlechtsassoziierten Lebensstil. Männern, insbesondere die Altersgruppe in der vorliegenden Arbeit, kann unterstellt werden, einen nicht gesundheitlich förderlichen Lebensstil zu pflegen. Die Auswirkungen dieser Lebensweise können sich in einer Vielzahl von Erkrankungen zeigen, wie dem metabolischen Syndrom, Hypertonus, Hyperurikämie und Diabetes Mellitus Typ 2, die nachweislich negativ die Leberfunktionsleistung beeinträchtigen können, ohne aber ein klinisch-pathologisches Korrelat zu liefern. Bobak (Bobak et al, 2009) konnte zeigen dass bayrische Männer im Vergleich zu einer israelischen Kohorte eine signifikant erhöhte Insulinresistenz aufweisen, d.h. die Prävalenz eines Diabetes Mellitus Typ 2 höher ist und man davon ausgehen kann, dass andere Erkrankungen wie Adipositas, Hypertonus usw. ebenfalls eine höhere Inzidenz in diesem ostbayrischen Kollektiv aufweisen. Die Bedeutung dieser Erkrankungen liegt in ihrem negativen Einfluss auf die Organreserve der Leber, die im Rahmen einer allogenen SZT stark beansprucht wird. Insbesondere die Non Alcoholic Fatty liver Disease ist mit Diabetes und Bluthochdruck assoziiert, kann durch fehlende Transaminasenerhöhung aber klinisch unauffällig sein (Franczani et al, 2008; López-Suárez et al, 2011). Als klassische Noxe muss im Rahmen der Leberschädigung auch der Alkohol genannt werden, dessen exzessive Einnahme mit einer tiefen Leberstörung, im Endstadium als Zirrhose, enden kann (Rehm et al, 2010; Gao, Bataller, 2011). Somit sind prätransplantanionelle Leberschädigungen bei männlichen Patienten oft

nicht klinisch auffällig, können aber die akute GvHD der Leber begünstigen und somit einen möglichen Einfluss des Geschlechtes imitieren.

Ein weiterer nicht signifikanter Faktor ist die Geschlechtskombination, insbesondere weiblicher Spender auf männlichen Empfänger. In unserem Kollektiv konnte kein Nachweis bezüglich eines statistischen Zusammenhanges erbracht werden. Jedoch steht dies im Widerspruch zu anderen Ergebnissen aus der Literatur. Die Arbeiten von Atkinson, Nash, Flowers und Gratewohl zeigen, dass ein weiblicher Spender, kombiniert mit einem männlichen Spender, die Inzidenz der aGvHD erhöht. Ebenso die TRM, aber diese geht mit einer erhöhten GvL Aktivität einher (Gratewohl et al, 2001). Der Unterschied in den hier zitierten Arbeiten zu der vorliegenden liegt in der hochselektiven Auswahl der Patienten und einer Kontrollgruppe, die in der Risikokonstellation homogen war. Dies war bei unserer Arbeit nicht gegeben. Es ist anzunehmen, dass der ausgebliebene Effekt der Transplantation eines weiblichen Spenders auf einen männlichen Spender auf der Inhomogenität des untersuchten Kollektives beruht.

Ferner ist ein erhöhtes Alter des Spenders (>40 Jahre) wie auch des Empfängers (>40 Jahre) mit einer erhöhten Rate an GvHD verbunden (Weisdorf et al, 1991; Nash et al, 1992). Die Gründe dafür sind noch nicht komplett geklärt, neben einer veränderten Knochenmarkszellstruktur (Buckner et al, 1984) wird eine Toleranzabnahme des älteren Immunsystems und eine verminderte Thymusfunktion bei älteren Empfängern vermutet, da vermehrt T-Gedächtniszellen auftreten (Miller, 1996). Auch der CMV Infektionsstatus wird als ein Risikofaktor für eine akute GvHD angesehen (Appleton, Sviland, 1993; Hägglund et al, 1995; Cantoni et al, 2010), obwohl dies umstritten ist (Wang et al, 2008). Die Untersuchung des CMV Status ergab keine Korrelation zum Auftreten der hepatischen GvHD. Betrachtet man dazu bereits publizierte Arbeiten, so muss man erkennen, dass kein Konsens bezüglich des Einflusses des CMV Status bei Empfänger (Bostrom et al, 1988; Broers et al, 2000, Meijer et al, 2000) als auch bei Spender herrscht. Da die Studien unterschiedliche Nachweismethoden (Virämie vs. aktive Erkrankung vs. Genomnachweis im Blut) (Gratama et al, 1987; Ljungman et al, 2003) sowie unterschiedliche Schwerpunkte bezüglich Spender/Empfänger legen, ist ein Vergleich schwierig. In unserer Arbeit konnte der Nachweis beim Empfänger sowie auch beim Spender nicht erbracht werden.

Die Höhe der Intensität der Konditionierung kann einen Einfluss auf die Inzidenz der GvHD haben, da sie gleichbedeutend ist mit der Schwere der Gewebeschädigung, welche wiederum den ersten Schritt in der Pathophysiologie der GvHD darstellt. Die Dauer

und die Energiehöhe der Bestrahlung haben einen fördernden Effekt auf die Entwicklung einer GvHD, sowie die Intensität der restlichen myeloablativen Konditionierung (Clift et al, 1990). Die Reduzierung der Intensität innerhalb des Konditionierungsregimes führt zu einer erniedrigten Inzidenz und Höhe der GvHD bei gleichzeitiger Beibehaltung des Graft vs. Leukämie Effektes (Dreger et al, 2003; Miller et al, 2004). Einen weiteren Effekt gibt es auch hinsichtlich der Prophylaxe. Eine Kombination aus Tacrolimus und Methotrexat hat sich in mehreren Studien gegenüber Cyclosporin-A als überlegen erwiesen (siehe Prophylaxe). Die sorgfältige Vermeidung und Reduktion dieser Risikofaktoren kann zu einem niedrigeren Auftreten einer akuten Graft vs. Host Disease führen.

Die Konditionierung, verglichen wurden hierbei die risikoadaptierte gegenüber der normalen d.h. myeloablativen, stellt keinen prädiktiven Risikofaktor für die Entstehung der Leber GvHD dar. Somit ist die Entstehung einer akuten GvHD der Leber unabhängig von der verwendeten Konditionierung. Dieses Ergebnis steht allerdings im Widerspruch zu anderen Studien, in denen eine erhöhte Inzidenz einer akuten GvHD bei myeloablativer Konditionierung festgestellt werden konnte (Clift et al, 1990;). Die Inzidenz der late onset GvHD ist aber im Vergleich gesteigert (Mielcarek et al, 2003). Eine mögliche Erklärung für den scheinbaren Widerspruch liegt in der Tatsache, dass in den anderen Arbeiten die GvHD nicht getrennt für die unterschiedlichen Ausprägungsorte unterteilt worden ist.

4.2.2 Spezielle Genetische Risikofaktoren

4.2.2.1. NOD2/CARD 15

Ein wichtiger Risikofaktor stellt der Polymorphismus im Gen für das Nucleotide-binding-Oligomerization-domain-containing-protein 2 (NOD-2) bzw. caspase-recruitment-domain-containing-protein 15 (CARD-15) genannt dar. Entdeckt wurde dieser genetische Polymorphismus bei der Suche nach einem Risikofaktor für das erhöhte Auftreten chronische entzündlicher Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa (Hugot et al, 1996; Ogura et al, 2001). In nachfolgenden Studien konnte der prognostische Wert dieses Markers validiert werden, insbesondere der SNPs 8, 12 und 13 (Hampe et al, 2002). Bei Vorliegen einer heterozygoten Mutation steigt das Erkrankungsrisiko auf das doppelte an, bei einer homozygoten Mutation erhöht sich das Risiko sogar auf das vierzigfache (Bonnen, Cho, 2003). NOD-2 stellt einen intrazytoplasmatischen Rezeptor (Inohara et al, 2002) der Pathogenerkennung dar, der bakte-

rielle Wandbestandteile, sogenannte Muramyl-Dipeptide (MDP), erkennt (Girardin et al, 2003) und daraufhin eine Immunantwort initiiert, die aus der Aktivierung des Nuclear-Faktor-Kappa-B Weges besteht (Inohara et al, 2003). Infolgedessen wird die Transkription und die Ausschüttung von TH-1 Cytokinen, zusätzlich zur vermehrten Ausschüttung epithelial-stämmiger Defensine, erhöht (Voss et al, 2006; Uehara et al, 2007; Herr, 2007). Der Rezeptor kommt auf Epithelzellen des Gastrointestinals, wie auch im Epithel des Respirationstraktes (Opitz et al, 2004) auf Monozyten, Macrophagen (Berrebi et al, 2003; Inohara et al, 2002) und ebenso auf Hepatozyten vor (Scott et al, 2010). Da die Pathophysiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie auch die der GvHD, maßgeblich von der Funktion der T-Zellen abhängig ist, aber auch von der Epithelfunktion, wurde die Rolle der NOD-2 Mutation im Rahmen der SZT untersucht. 2004 wurde durch Holler in einer Studie nachgewiesen, dass es zu einer erhöhten Rate an therapie-assoziiierter Mortalität bei gleichzeitigem Vorliegen einer NOD-2 Mutation bei Spender und Empfänger kommt (Holler et al, 2004). Dieses Ergebnis konnte 2006 repliziert werden und deutete zudem auf eine Wechselwirkung bezüglich der bakteriellen Besiedelung und der präventiven Darmdekontamination hin (Holler et al, 2006). Nod-2 benötigt als reaktionsauslösendes Agens die Anwesenheit bakterieller Zellwandbestandteile oder viraler ssRNA. Eine medikamentöse Reduzierung der bakteriellen Besiedelung des Darmes (Beelen et al, 1999) bzw. eine Veränderung der Bakterienspezies durch künstliche Zuführung von Laktobazillen kann somit eine GvHD abschwächen oder sogar verhindern (Gerbitz et al, 2004). Durch eine routinemäßige Durchführung einer Darmdekontamination kann der negative prognostische Effekt einer Nod-2 Mutation aufgehoben werden (Elmaagacli et al, 2006). Eine sorgsam ausgeführte T-Zell Depletion kann ebenfalls den negativen Nod-2 Effekt auf das Überleben ausgleichen (Granell et al, 2006). Im Gegensatz dazu führt eine partielle T-Zell Reduzierung im Spendertransplantat zu einer erhöhten Rate an therapie-assoziiierter Mortalität und zu erhöhtem Auftreten einer schweren GvHD bei Kombination von Nod-2 Polymorphismen von Spender und Empfänger (van den Velden, 2009). Betrachtet man Mutationen in den einzelnen SNPs und deren Zusammenhang bezüglich therapie-assoziiierter Mortalität und Langzeitüberleben bei Fremd Spendern, so fällt auf, dass nur ein Zusammenhang bei einem SNP 13-Polymorphismus des Spenders bewiesen werden konnte (Holler et al, 2008). Ein Funktionsverlust des SNP-13 resultiert in einem kompletten Verlust der Aktivität des NOD-2 Rezeptors und führt demzufolge zu einer erniedrigten Funktion, konkordant zu den Ergebnissen von Brenmoehl (Brenmoehl et al, 2007). Jedoch konnte

nicht in allen Studien der prognostische Nod-2 Faktor hinreichend bewiesen werden. Mehrere Arbeiten bezüglich des prognostischen Einflusses erhielten unterschiedlichen Resultate (Sairafi et al, 2008; Mayor et al, 2007; Gruhn et al, 2009; Ngyen et al, 2010). Sairafi konnte keinen Zusammenhang zwischen einer Mutation des Nod-2 Rezeptors und TRM nachweisen. Mayor konnte zeigen, dass eine erhöhte Rate an Tumor-Wiederkehr mit Nod-2 Mutationen assoziiert ist, was wiederum zu der Hypothese führte, dass der Wildtyp Einfluss auf den Graft vs. Leukämie Effekt habe. Beide Studien zeigen Ergebnisse, die konträr zu den bislang erhobenen Daten sind. Der Grund für diese Unterschiede liegt in der Unausgewogenheit des untersuchten Patientenkollektives, der populationsabhängigen NOD-2 Verteilung und der unterschiedlichen Transplantationsvorbereitung, wie Darmdekontamination, T-Zelldepletion und Verwandtschaftsverhältnis bei Spende (Holler et al, 2008; Mayor et al, 2008). Schlussfolgernd kann behauptet werden, dass der Einfluss auf das Überleben und Auftreten einer schweren GvHD bei Nod-2 Mutationen stark von der Transplantationsvorbereitung und Durchführung abhängig ist und damit eine starke Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren vorliegt.

Eine „loss of function“ Mutation von NOD 2 führt im Rahmen der entzündlichen Darmerkrankungen über verschiedene Mechanismen zu einer erhöhten bakteriellen Konzentration direkt am Darmepithel und zu einer prolongierten Entzündungsreaktion (Phillpot et al, 2014). Aufgrund der eingeschränkten phagozytären Funktion, die zu einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (INF- γ) führt (Inohara et al, 2003, Travassos et al, 2010; Lapaquette et al, 2012) sowie der niedrigen α -Defensin in den Paneth Körnerzellen kommt es zu einer erhöhten bakteriellen Belastung (Wehkamp et al, 2005; Kobayashi et al, 2005). Die erhöhte Konzentration an INF- γ (Watanabe et al, 2006), IL-1 β (Maeda et al, 2005) und die herabgesetzte Konzentration des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 (Noguchi et al, 2010, Kittamura et al, 2010) führt zu einer erhöhten Aktivität der CCR6-CCR10 Achse. Diese wiederum begünstigt, durch die fehlende Regulation von IL23, die Anzahl entzündlicher TH17 Zellen im Darmepithel (Ahern et al, 2010, Esplugues et al, 2011).

Die nachfolgenden Mechanismen könnten bei der GvHD der Leber eine Rolle spielen:

a) Die veränderte Rekrutierung von T-Reg-Zellen, dazu passen die histologischen Untersuchungen die darauf hinweisen, dass die Anzahl und die Aktivierung CD4⁺ und neutrophiler Zellen im Gewebe bei einer akuten gastrointestinalen GvHD sowie bei

gleichzeitig vorliegendem NOD-2 Polymorphismus des Empfängers vermindert ist (Landfried et al, 2010).

b) veränderte antibakterielle Abwehr, führt zu einer pathologischen Zusammensetzung der intestinalen bakteriellen Besiedlung (Voss et al, 2005). Ein Polymorphismus im Gen für NOD-2 führt zu erniedrigten α -Defensin Spiegel in den Paneth Zellen (Ogura et al, 2003; Van Limbergen et al, 2007) aber auch zu einer erhöhten TNF- α (Guitiérrez et al, 2013)-Produktion. Dies hat eine veränderte bakterielle Besiedlung (Traub et al, 2006) des Darmes, eine veränderte Inflammation und eine sich konsekutiv erhöhende Permeabilität des Darmepithels zur Folge (Hiemstra et al, 2012). Die daraus entstehende bakterielle Translokation wird unzureichend bekämpft durch neutrophile Zellen, deren bakterizide und phagozytierende Eigenschaften eingeschränkt (Guitiérrez et al, 2013), und zudem unzureichend durch niedrige IL-8 Spiegel (van Heel et al, 2005; Van Heel et al, 2006) stimuliert sind. Abschließend endet diese Kaskade in einer prolongierten Entzündungsreaktion (Garrett et al, 2007).

Die Veränderung des bakteriellen Microbioms und die herabgesetzte Aktivität neutrophiler Zellen scheinen einen wichtigeren Einfluss auf die inflammatorische Reaktion zu haben als die veränderte Reaktion der anderen Zellenlinien (Van Limbergen et al, 2007; Biswas et al, 2010).

4.2.2.2. Andere häufige genetische Risikofaktoren

Neben NOD2 gibt es noch zahlreiche Polymorphismen in Entzündungs- und anderen PPR Genen, die in der vorliegenden Arbeit nicht im Zusammenhang mit der Leber GvHD untersucht worden sind, jedoch hier kurz dargestellt werden. Die genetischen Risikofaktoren für die GvHD können in zwei Gruppen eingeordnet werden: einerseits in die Gruppe der mHC-Gene und non-MHC Gene, andererseits in die Gruppe der Zytokin- und Immunregulationsgene. Zytokine unterliegen im Verlauf der GvHD einer Änderung ihrer Konzentration, darauf aufbauend wurden Polymorphismen in den Genen gesucht und deren Einfluss auf die akute sowie chronische GvHD ausgewertet. Die wichtigsten Vertreter dieser Genpolymorphismen kodieren Gene für TNF, IFNG, IL6, IL10, IL10R, IL1, L1RA und TGFB (Middleton et al, 1998; Cavet et al, 1999; Socie et al, 2001; Cullup et al, 2001; Rocha et al, 2002; Lin et al, 2003, Cullup et al, 2003; Mullighan et al, 2004; Keen et al, 2004; Karabon et al, 2005; Seo et al, 2005; Bogunia-Kubik et al, 2006, Mehta et al, 2007; Hansen et al, 2009).

Grundsätzlich wurden diese Zusammenhänge bei der Entstehung und dem Voranschreiten der Leberzirrhose gefunden sowie bei chronischen Hepatitiden (TNF Polymorphismen (Falleti et al, 20120); IL10 bei der chronischen Hepatitis C Infektion (Knapp et al, 2003); IL 1 bei einer Leberzirrhose unter chronischer Hepatitis C Infektion (Bahr et al, 2003; Fontanini et al, 2010) und bei der Entstehung des hepatocellulären Carcinoms (IL1 und chronische Hepatitis B Infektion (Wang et al, 2003).

Ein weitere Faktor stellt der Polymorphismus im TLR-9 Rezeptor dar, der auf B-Zellen, NK-Zellen (Parker et al, 2007; Akira, Uematsu, Takeuchi. 2006), als auch auf dem Epithel der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes (Hopkins, Sriskandan, 2005; Pegu et al, 2008) exprimiert wird. Die Arbeitsgruppen unter Calcaterra und Heimesaat (Calcaterra et al, 2008, Heimesaat et al, 2010) konnten zeigen, dass TLR-9- negative SZT Empfänger ein verbessertes Überleben aufweisen und histologisch einen geringeren Grad an Epithelschäden im Darm haben. Somit können die epithelialen TLR-9 Rezeptoren als bedeutender Faktor für die Inzidenz der GvHD eingeschätzt werden.

Zusammenfassend muss man diese Zytokinpolymorphismen und deren Einfluss auf die Leber GvHD in weiterführenden Studien überprüfen.

4.3 SNP-8 als signifikanter GvHD Risikofaktor

Die statistische Analyse der Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten GvHD der Leber innerhalb eines Jahres zeigte, dass ein Polymorphismus des SNP-8 des Patienten mit einem 2,4-fach (95% Konfid. 1,0893-5,593/ $P < 0,030$) erhöhtem Risiko einhergeht. Damit ist der SNP-8 Polymorphismus ein möglicher prädiktiver Risikofaktor für die akute GvHD der Leber.

Ein Polymorphismus im SNP muss die Funktion des NOD-2 Signalweges modulieren oder reduzieren, da ein kompletter Ausfall des NOD-2 Signalweges bisher nur bei einem Polymorphismus des SNP-13 beobachtet wird (Brenmoehl et al, 2007). Ein Polymorphismus des SNP-8 könnte zu einem sogenannten „Loss of function“ mit einem konsekutiven Versagen der bakteriellen Abwehr und zu einer Erhöhung der Bakterienanzahl, beziehungsweise ihrem LPS-Spiegel in der Pfortader des betroffenen Patienten, sowie einer herabgesetzten intrahepatischen Bakterienabwehr durch einen Ausfall der β -2 Defensine des intrahepatischen Gallengangsepithels führen (Wehkamp et al, 2004; Harada et al, 2004).

Zusätzlich kann es zu einer Reduktion von CD4⁺ T-Zellen (Landfried et al, 2009) und neutrophiler Zellen (Gutiérrez et al, 2013) und demzufolge zu einer möglichen abge-

schwächten Abwehrreaktion auf Bakterien kommen. Hinter einer verminderten T-Zell-Rekrutierung könnte auch eine verminderte Rekrutierung regulatorischer protektiver T-Zellen stecken; ob NOD2/CARD15 diese Population beeinflusst, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Zanello et al, 2013; Ruan, Chen, 2012; Shaw et al 2009).

Betrachtet man die exponierte Lage der Leber im Gastrointestinaltrakt, wird klar, dass ein Polymorphismus die Abwehrmöglichkeiten der Leber stark einschränkt, insbesondere da die Versorgung der Leber hauptsächlich vom portalvenösen Blut erfolgt und dieses, im Rahmen einer allogenen SZT, einen hohen MDP (Muramyl Dipeptide)/LPS Spiegel und eine mögliche Bakteriämie im Zentralvenösystem sowie zusätzlich eine systemische LPS Stimulation (Cooke et al, 1998, Inamura et al, 2003) aufweist, die eine akute GvHD fördern. Man könnte dahingehend argumentieren, dass ein SNP-Polymorphismus zu einer früheren und stärkeren Belastung der Leber mit LPS/MDP führt und somit zu einer frühen prolongierten Schädigung der Leber, die in einer GvHD-Reaktion endet (Yan et al, 2011). Die GvHD Reaktion könnte dabei durch die Kupfer-Stern Zellen (KC) getragen werden, die im Bereich der Lebersinusoide verteilt sind (Smedsrod et al, 1994) und dort als erste antigenpräsentierende Zellen mit den erhöhten LPS/MDP Spiegeln in Kontakt kommen (Bilzer et al, 2006) und mit einer Ausschüttung von TNF- α und anderer proinflammatorischen Zytokinen reagieren (Luster et al, 1994) die nachfolgend die Hepatozyten schädigt.

Ein ähnlicher Mechanismus wurde bei der spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) bei Leberzirrhose bereits vor über 40 Jahren postuliert. Es wurde vermutet, dass eine Durchlässigkeit des Darmepithels für Bakterien mit einer bakteriellen Translokation in den portalvenösen Kreislauf einen essentiellen Bestandteil in der Pathogenese der SBP bei Leberzirrhosen darstellt (Conn, 1964). In den Arbeiten von Appenrodt und Bruns (Appenrodt et al, 2009, Bruns et al, 2012) konnte eine erhöhte Häufigkeit der SBP und Mortalität bei Patienten mit NOD-2 Polymorphismen gezeigt werden, die durch erhöhte MDP Spiegel im portalvenösen System ausgelöst werden, was in einer Entzündungsreaktion mit erhöhten TNF- α und INF- γ Spiegeln endet (Body-Malapel et al, 2009).

Eingeleitet und unterhalten, wird dieser Effekt durch eine gleichzeitig vorliegende GvHD des Darms. Da eine Darm-GvHD mit einem Verlust der Paneth Zellen einhergeht (Levine et al, 2013) und deren α -Defensin Produktion eingeschränkt ist (Eriguchi et al, 2012), könnte dies in Kombination mit einem NOD-2 Polymorphismus zu einer erhöhten Permeabilität für bakterielle Wandbestandteile führen (Hiemstra et al, 2012). Die Analyse des 1-Jahres-Überlebens deutet auf einen möglichen synergistischen

Effekt beider Erkrankungen hin. Ein weiteres Resultat könnte in der veränderten Stimulierung der Spender T-Lymphozyten liegen. Penack konnte zeigen, dass es bei einem NOD-2 Polymorphismus des Spenders zu einer Erhöhung der Anzahl alloreaktiver Spender-T-Lymphozyten kommt (Penack et al, 2009). Theoretisch könnte die hepatische GvHD durch eine vermehrte bakterielle Belastung der Leber begünstigt werden und die Komplikation könnte durch eine erhöhte Anzahl von alloreaktiven Spender-T-Lymphozyten unterhalten werden.

4.4. Risikofaktoren für die Veno-Occlusive-Disease

Risikofaktoren für die VOD wurden in patienteneigene und in transplantationsassoziierte Faktoren unterteilt und ausgewertet. Eine Analyse der Faktoren Geschlecht, Patientenalter und Art des Transplantates konnte keinen Nachweis einer Signifikanz erbringen. Das kann vor allem durch das kleine Patientenkollektiv von 8 erkrankten Patienten begründet werden. Bereits etablierte Risikofaktoren für die VOD sind erhöhte Transaminasen (McDonald et al, 1993; Jones et al, 1987; Ganem et al, 1988), ein niedriger Karnofskyindex, abdominelle Radiatio, die Art des Transplantates (Autolog vs. Allogen SZT) (Carreras et al, 1998; Cesaro et al, 2005), weibliches Geschlecht, erhöhtes Empfängeralter, fortgeschrittene Erkrankung und eine verminderte pulmonale Diffusionskapazität (McDonald, 1993; Nevill et al, 1991; Matate-Bello et al 1998). .

4.5 Risikofaktoren für Cyclosporin assoziierte Hepatotoxizität

Die durchgeführte Analyse auf Risikofaktoren ergibt eine fehlende Korrelation zwischen den Komplikationen und den geprüften Faktoren. Auch in der durchgeführten Literaturrecherche ergibt sich kein Anhalt für Risikofaktoren. Nur für die Nephrotoxizität gibt es einen Risikofaktor im ABCB1 Gen (Hauser et al, 2004). Untersuchungen von TRL2 und TRL für die Nephrotoxizität erbrachten den Hinweis auf ein Zusammenspiel zwischen der Toxizität und dem angeborenem Immunsystem (Lim et al, 2005). Diese Ergebnisse könnten in Zukunft auf die Hepatotoxizität angewendet werden, jedoch bedarf es zuvor einer genauen Klärung der zugrundeliegenden Pathophysiologie.

4.6 Konditionierung als Risikofaktoren für TRM bei gleichzeitig vorliegender Leber-GvHD

Prädiktive Faktoren für das initiale und das Langzeitüberleben wurden bisher nur für die gesamte GvHD beschrieben., Zu diesen gehören ein erhöhtes Bilirubin (Wingard et al, 1989), Diarrhoe (Arora et al, 2003), HLA-Mismatch, stattgefundenene akute GvHD (Stewart et al, 2004) therapierefraktäre GvHD (Lee et al, 2002), Thrombozytopenie (Kuzmina et al, 2012) und der overlap subtyp der chronischen GvHD (Pidala et al, 2012).

In der vorliegenden Arbeit stellt die Konditionierung keinen signifikanten Risikofaktor für die TRM bei GvHD der Leber dar. Allerdings wird das Gesamtüberleben deutlich reduziert: Ein 1-Jahres-Überleben von 37% bei RIC (TRM N=27) im Gegensatz zu 71% bei Standardkonditionierung (TRM N=11). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind aber vernachlässigbar, da Patienten die eine RIC erhalten, sowieso schon eine erhöhte Mortalität aufweisen. Nur Patientengruppen, die nicht mehr tauglich sind bzw. deren Risiko durch die myeloablative Konditionierung zu versterben zu hoch ist, erhalten eine RIC (Anderson et al, 1996). Demzufolge besteht das RIC Patientenkollektiv mehrheitlich aus älteren Patienten mit einer erhöhten Komborbidität, deren Organreserven nicht mehr ausreichend für die myeloablative Konditionierung sind. Es ist wahrscheinlich, dass in dieser Patientengruppe auch häufiger eine subklinische Leberschädigung vorliegt und diese die nachfolgende Wahrscheinlichkeit einer Hepatopathie erhöht. Daraus könnte gefolgert werden, dass die Mortalität der GvHD nicht durch die Art der Konditionierung bedingt ist, sondern durch das Patientenkollektiv das eine RIC erhält, und somit ursächlich ist für die signifikante Erhöhung der Mortalität bei gleichzeitig vorhandener GvHD der Leber.

4. 7 Kritische Wertung der Arbeit

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der vorliegen Arbeit aufgrund der retrospektiven Konzeption eingeschränkt, da weitere relevante Faktoren wie die genau angewandte Therapie nicht betrachtet wurden. Die supportive Therapie, wie zum Beispiel die Art der Immunosuppression, Darmdekontamination und Erythrozytentransfusionen wurden nicht notiert. Insbesondere die Darmdekontamination kann einen modulierenden Effekt auf die funktionelle Auswirkung des NOD-2 Polymorphismus haben (Holler et al, 2006; Elmaagacli et al, 2006). Eine genaue Festlegung welche Medikamentenkombination zur Darmdekontamination genutzt werden, wie auch eine Analyse der Reduktion der Bakterienpopulation im Darm, sind vonnöten, um diesen Einfluss im Zusammenhang mit dem SNP-8 auf die Leber GvHD zu evaluieren. Um die GvHD der Leber besser von anderen ähnlichen Komplikationen zu trennen, wäre eine exakte histologische Diagnose bei jedem Patienten wünschenswert.

Weiterhin sollte der Ferritinspiegel einer genaueren Betrachtung unterzogen werden, da dieser das initiale Überleben der transplantierten Patienten negativ beeinflusst und die Inzidenz der akuten Leber-GvHD erhöht (Mahindra et al, 2007; Pullarkat et al, 2007; Allesandrino et al, 2010). Neben der Erhöhung der Inzidenz kann ein hoher Ferritinspiegel den klinische Grad einer akuten GvHD der Leber erhöhen und somit eine Verschlechterung auslösen (Kamble et al, 2009).

4.8 Zukünftige Ansätze und Perspektiven

Risikofaktoren können dazu genutzt werden, Patienten mit hohem Leber GvHD Risiko zu identifizieren, und ihnen eine intensivierete Therapie zukommen zu lassen. Für die akute GvHD der Leber scheint der SNP-8-Polymorphismus des Patienten ein Risikofaktor zu sein. Es bedarf aber noch weiterer Forschung, um diese Ergebnisse zu validieren und zu reproduzieren. Ein Ansatz dazu wäre eine immunhistologische Aufarbeitung von Lebergewebe, das durch Biopsien bei gleichzeitiger akuter Leber GvHD gewonnen werden konnte. Durch den Nachweis einer veränderten Verteilung der CD 8+ Zellen und der CD4+ Zellen könnte der negative Einfluss des SNP 8 aufgeklärt werden, ebenso wäre es wichtig, die Rolle der regulatorischen T-Zellen in der Leber zu analysieren. Neben der Untersuchung der lymphozytären Infiltrate bedarf es weiterer Untersuchungen hinsichtlich des pathophysiologischen Mechanismus eines SNP-8-Polymorphismus. So sollte die Aktivität des NOD-2 Rezeptors mithilfe der IL-8 Spiegel evaluiert werden.

Ebenso könnte die Expression von NFκB in der Leber analysiert werden (van Heel et al, 2009).

Zusätzlich gilt es aufgrund der erhobenen Hypothesen, die intestinale bakterielle Besiedlung, das sogenannte Mikrobiom, auf Veränderungen bei der Leber GvHD zu untersuchen. Die Pathogenese der GvHD beruht neben der Schädigung durch die Induktionstherapie maßgeblich auf der Permeabilitätsstörung des Darmes. Durch eine interessante Studie von Fouts (Fouts et al, 2012) konnte gezeigt werden, dass hohe LPS Spiegel nicht nur von der Menge der bakteriellen Besiedlung abhängen, sondern ebenso von der Anzahl der ans Darmepithel gebundenen Bakterien. Es wäre deshalb auch sinnvoll, neben dem Stuhl-mikrobiom, das epitheliale Mikrobiom sowie translozierte PAMPs im Zeitverlauf zu untersuchen, um eine mögliche veränderte Kinetik festzustellen.

Methodisch ist dabei das Problem zu lösen, dass weniger die systemischen Spiegel als die mikrobielle Belastung in der Pfortader von zentralem Interesse ist.

Schließlich wäre es wichtig, den Beitrag anderer an der Inflammation und der antibakteriellen Abwehr beteiligter Proteine sowohl funktionell als auch der Einfluss verschiedener anderer Faktoren noch berücksichtigt werden, wie das IL-10 Promoter Gen (Lin et al, 2003), das IL-23 (Elmaagacli et al, 2009) und das bactericidal permeability-increasing protein (BPI) (Wermke et al, 2010).

6. Zusammenfassung

Seit den 1970 Jahren hat sich die allogene Stammzelltransplantation als Therapie von Leukämien und hämatopoetischen Erkrankungen mit hohem Rezidivrisiko etabliert. Neben den medikamentösen Nebenwirkungen ist dabei die schwerwiegendste Komplikation, die akute sowie chronische GvHD. Die akute Form manifestiert sich dabei klassischerweise entweder an der Haut, dem Darm oder der Leber, gekennzeichnet durch eine Rötung der Haut bis zur Blasenbildung, progredienten, bis hin zu blutigem Durchfall sowie durch erhöhtes Bilirubin. Klassische Risikofaktoren für die akute GvHD sind HLA-Mismatch von Spender und Empfänger, weiblicher Spender auf männlichen Patienten und zunehmend genetische Risikokonstellationen wie zum Beispiel NOD2 Polymorphismen. Die Risikofaktoren für die Leber GvHD sind allerdings noch nicht bekannt, und sollen in der vorliegenden Arbeit gesucht werden.

Insgesamt konnten 494 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 46 Jahren, untersucht werden, sie waren am häufigsten an einer AML, Non-Hodgkin Lymphomen oder myeloproliferativen Syndrom erkrankt (39,1%/ 14%/ 13,8%) - davon 43,9% im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Deswegen erhielten sie in der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg zwischen 1998 und 2010 eine allogene Stammzelltransplantation. Die häufigste Hepatopathie war die Cyclosporin-A assoziierte Toxizität, gefolgt von der septischen Hepatopathie, der GvHD der Leber, der VOD und anderen unspezifischen Leberschädigungen. Die Inzidenz der Leber GvHD beträgt dabei 17%, mit einem durchschnittlichen Auftreten nach 50 Tagen post-allogener SZT, und 54,7% sind davon im höchsten Stadium von III und IV. Das durchschnittliche 1-Jahres-Überleben beträgt bei GvHD der Leber 40%, die Schwere GvHD der Leber (3+4) hat 40% 1-JÜ verglichen mit der niedriggradigen GvHD von 64% 1-JÜ. Damit weist die Leber GvHD das schlechteste Überleben aller untersuchten Hepatopathien auf. Als wichtigster Risikofaktor für die GvHD der Leber wurde ein Patient Polymorphismus im SNP 8 für NOD 2 vermutet und multivariat bestätigt während weitere klassische Risikofaktoren nicht oder wie für die Standardkonditionierung nur in der univariaten Analyse signifikant waren.

Die Beschreibung einer Mutation im SNP8 für NOD2 lässt neuartige Hypothesen zur Pathogenese der Leber-GvHD zu. Eine Verminderung der NOD2 Funktion könnte über eine Verminderung der Defensine zu einer vermehrten translokation bakterieller Lia-

ganden im Darm und damit in die Pfortader führend, was mit einer erhöhten und veränderten Aktivierung der Immunzellen in der Leber assoziiert sein könnte. Da NOD2/CARD15 darüber hinaus in antigen-präsentierenden Zellen und Makrophagen exprimiert wird, könnte darüber hinaus deren Funktion verändert sein. Denkbar wäre als Folge eine verminderte Rekrutierung protektiver Immunzellen in die Leber.

Insgesamt legt dieser Befund auch für die Leber eine starke Interaktion von Mikrobiom, innater und nachfolgender adaptiver Immunreaktion nahe.

Literaturverzeichnis:

- Ahern, Philip P.; Schiering, Chris; Buonocore, Sofia; McGeachy, Mandy J.; Cua, Dan J.; Maloy, Kevin J.; Powrie, Fiona (2010): Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. In: *Immunity* 33 (2), S. 279–288. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.010.
- Akira, Shizuo; Uematsu, Satoshi; Takeuchi, Osamu (2006): Pathogen recognition and innate immunity. In: *Cell* 124 (4), S. 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, Hallick JP, Torbenson M, Jacobsohn DA, Arai S, Anders V, Vogelsang GB: Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* 2002, 100:3903-3907.
- Alessandrino, Emilio Paolo; Della Porta, Matteo Giovanni; Bacigalupo, Andrea; Malcovati, Luca; Angelucci, Emanuele; Van Lint, Maria Teresa et al. (2010): Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. In: *Haematologica* 95 (3), S. 476–484. DOI: 10.3324/haematol.2009.011429.
- Allen, R. D.; Staley, T. A.; Sidman, C. L. (1993): Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease. In: *Eur. J. Immunol.* 23 (2), S. 333–337. DOI: 10.1002/eji.1830230205.
- Allers, Kristina; Hütter, Gero; Hofmann, Jörg; Lodenkemper, Christoph; Rieger, Kathrin; Thiel, Eckhard; Schneider, Thomas (2011): Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. In: *Blood* 117 (10), S. 2791–2799. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309591.
- Anasetti, Claudio; Logan, Brent R.; Lee, Stephanie J.; Waller, Edmund K.; Weisdorf, Daniel J.; Wingard, John R. et al. (2012): Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. In: *N. Engl. J. Med.* 367 (16), S. 1487–1496. DOI: 10.1056/NEJMoa1203517.
- Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Chauncey T, Clift RA, et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):220-6.
- Antin JH, Ferrara JL Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1992 Dec 15;80(12):2964-8.
- Appenrodt, Beate; Grünhage, Frank; Gentemann, Martin G.; Thyssen, Lydia; Sauerbruch, Tilman; Lammert, Frank (2010): Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. In: *Hepatology* 51 (4), S. 1327–1333. DOI: 10.1002/hep.23440.
- Appleton AL1, Sviland L. Pathogenesis of GVHD: role of herpes viruses. *Bone Marrow Transplant.* 1993 May;11(5):349-55.
- Arai, S. (2002): Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8 (3), S. 155–160. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939605.
- Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *Mol Med Today.* 1999 Feb;5(2):74-8.
- Arora, Mukta; Burns, Linda J.; Davies, Stella M.; MacMillan, Margaret L.; DeFor, Todd E.; Miller, Wesley J.; Weisdorf, Daniel J. (2003): Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 9 (1), S. 38–45. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50003.
- Atkinson K, Farrell C, Chapman G, Downs K, Penny R, Biggs J. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *Br J Haematol.* 1986 Jun;63(2):231-9.
- Bahr, Matthias J.; el Menuawy, Mohamed; Boeker, Klaus H. W.; Musholt, Petra B.; Manns, Michael P.; Lichtinghagen, Ralf (2003): Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. In: *Liver Int* 23 (6), S. 420–425. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2003.00873.x.
- Barr, M. L.; Meiser, B. M.; Eisen, H. J.; Roberts, R. F.; Livi, U.; Dall'Amico, R. et al. (1998): Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. In: *N. Engl. J. Med.* 339 (24), S. 1744–1751. DOI: 10.1056/NEJM199812103392404.
- Beelen DW, Elmaagacli A, Muller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood.* 1999;93:3267-3275

- Belli AM, Williams MD. Graft versus Host disease findings on plain abdominal radiography Clin. Radiol. 1988, 39 (3): 262-264
- Berrebi, D. (2003): Card15 gene overexpression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. In: Gut 52 (6), S. 840–846. DOI: 10.1136/gut.52.6.840.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect 1966–1967; 62: 21–78
- Bilzer, Manfred; Roggel, Frigga; Gerbes, Alexander L. (2006): Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. In: Liver Int. 26 (10), S. 1175–1186. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x.
- Biswas, Amlan; Liu, Yuen-Joyce; Hao, Liming; Mizoguchi, Atsushi; Salzman, Nita H.; Bevins, Charles L.; Kobayashi, Koichi S. (2010): Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. In: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107 (33), S. 14739–14744. DOI: 10.1073/pnas.1003363107.
- Bleakley, Marie; Riddell, Stanley R. (2011): Exploiting T cells specific for human minor histocompatibility antigens for therapy of leukemia. In: Immunol. Cell Biol. 89 (3), S. 396–407. DOI: 10.1038/icb.2010.124.
- Body-Malapel, Mathilde; Dharancy, Sébastien; Berrebi, Dominique; Louvet, Alexandre; Hugot, Jean-Pierre; Philpott, Dana J. et al. (2008): NOD2: a potential target for regulating liver injury. In: Lab. Invest. 88 (3), S. 318–327. DOI: 10.1038/labinvest.3700716.
- Bogunia-Kubik K1, Wysoczanska B, Lange A. Non-HLA gene polymorphisms and the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Curr Stem Cell Res Ther. 2006 May;1(2):239-53.
- Bolwell, B.; Sobecks, R.; Pohlman, B.; Andresen, S.; Rybicki, L.; Kuczkowski, E.; Kalaycio, M. (2004): A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. In: Bone Marrow Transplant. 34 (7), S. 621–625. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704647.
- Bone, R. C. (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In: CHEST 101 (6), S. 1644. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
- Bonen, Denise K.; Cho, Judy H. (2003): The genetics of inflammatory bowel disease. In: Gastroenterology 124 (2), S. 521–536. DOI: 10.1053/gast.2003.50045.
- Boylan, Sinéad; Welch, Ailsa; Pihart, Hynek; Malyutina, Sofia; Pajak, Andrzej; Kubinova, Ruzena et al. (2009): Dietary habits in three Central and Eastern European countries: the HAPIEE study. In: BMC Public Health 9, S. 439. DOI: 10.1186/1471-2458-9-439.
- Brenmoehl J, Herfarth H, Glück T, Audebert F, Barlage S, Schmitz G, Froehlich D, Schreiber S, Hampe J, Schölmerich J, Holler E, Rogler G. Genetic variants in the NOD2/CARD15 gene are associated with early mortality in sepsis patients. Intensive Care Med. 2007 Sep;33(9):1541-8.
- Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, Löwenberg B, Cornelissen JJ. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. Blood. 2000 Apr 1;95(7):2240-5.
- Bruns, Tony; Peter, Jack; Reuken, Philipp A.; Grabe, Dominik H.; Schuldes, Sonja R.; Brenmoehl, Julia et al. (2012): NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. In: Liver Int. 32 (2), S. 223–230. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02561.x.
- Brunstein, Claudio G.; Miller, Jeffrey S.; Cao, Qing; McKenna, David H.; Hippen, Keli L.; Curtsinger, Julie et al. (2011): Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. In: Blood 117 (3), S. 1061–1070. DOI: 10.1182/blood-2010-07-293795.
- Büchner T, Barlogie B, Asseburg U, Hiddemann W, Kamanabroo D, Göhde W. Accumulation of S-phase cells in the bone marrow of patients with acute leukemia by cytosine arabinoside. Blut. 1974 Apr;28(4):299-300.
- Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Appelbaum FR, et al.. Marrow harvesting from normal donors. Blood 1984 Sep;64(3):630-4.

Boström L, Ringdén O, Sundberg B, Linde A, Tollemar J, Nilsson B. Pretransplant herpesvirus serology and acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1988 Oct;46(4):548-52.

Cahn, Jean-Yves; Klein, John P.; Lee, Stephanie J.; Milpied, Noël; Blaise, Didier; Antin, Joseph H. et al. (2005): Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. In: *Blood* 106 (4), S. 1495–1500. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4557.

Calcaterra, C.; Sfondrini, L.; Rossini, A.; Sommariva, M.; Rumio, C.; Menard, S.; Balsari, A. (2008): Critical Role of TLR9 in Acute Graft-versus-Host Disease. In: *The Journal of Immunology* 181 (9), S. 6132–6139. DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.6132.

Calne RY, White DJ, Evans DB, Thiru S, Henderson RG, Hamilton DV, Rolles K, McMaster P, Duffy TJ, MacDougall BR, Williams R. Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Mar 21;282(6268):934-6.

Cantoni, Nathan; Hirsch, Hans H.; Khanna, Nina; Gerull, Sabine; Buser, Andreas; Bucher, Christoph et al. (2010): Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. In: *Biol. Blood Marrow Transplant*. 16 (9), S. 1309–1314. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020.

Carreras, Enric; Díaz-Beyá, Marina; Rosiñol, Laura; Martínez, Carmen; Fernández-Avilés, Francesc; Rovira, Montserrat (2011): The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. In: *Biol. Blood Marrow Transplant*. 17 (11), S. 1713–1720. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.06.006.

Carreras E1, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, Di Girolamo G, Demuyneck H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriondo A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl A, Apperley JF. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998 Nov 15;92(10):3599-604.

Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, Strugo L, Destro R, Gazzola MV, Varotto S, Errigo G, Carli M, Zanescio L, Messina C. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation *Haematologica*. 2005 Oct;90(10):1396-404.

Chan FK, Shaffer EA. Cholestatic effects of cyclosporine in the rat. *Transplantation*. 1997 Jun 15;63(11):1574-8.

Cavet J, Middleton PG, Segall M, Noreen H, Davies SM, Dickinson AM. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. *Blood*. 1999 Dec 1;94(11):3941-6.

Caroli-Bosc FX, Iliadis A, Salmon L, Macheras P, Montet AM, Bourgeon A, Garraffo R, Delmont JP, Montet JC. Ursodeoxycholic acid modulates cyclosporin A oral absorption in liver transplant recipients. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000 Nov-Dec;14(6):601-9.

Carella AM, Biasco S, Nati S, Congiu A, Lerma E. Rituximab is effective for extensive steroid- refractory chronic graft-vs.-host-disease. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):623-624.

Cavender DE, Haskard DO, Joseph B, Ziff M: Interleukin-1 increases the binding of human B and T lymphocytes to endothelial cell mono- layers. *J Immunol* 136:203, 1986.

Chakraverty, Ronjon; Côté, Daniel; Buchli, Jennifer; Cotter, Pete; Hsu, Richard; Zhao, Guiling et al. (2006): An inflammatory checkpoint regulates recruitment of graft-versus-host reactive T cells to peripheral tissues. In: *J. Exp. Med*. 203 (8), S. 2021–2031. DOI: 10.1084/jem.20060376.

Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95(12):3702-3709.

Chang RJ, Lee SH. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on the expression of an Ia antigen on a murine macrophage cell line. *J Immunol*. 1986 Nov 1;137(9):2853-6.

- Choi, Sung W.; Hildebrandt, Gerhard C.; Olkiewicz, Krystyna M.; Hanauer, David A.; Chaudhary, Meghana N.; Silva, Ines A. et al. (2007): CCR1/CCL5 (RANTES) receptor-ligand interactions modulate allogeneic T-cell responses and graft-versus-host disease following stem-cell transplantation. In: *Blood* 110 (9), S. 3447–3455. DOI: 10.1182/blood-2007-05-087403.
- Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K: Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloidleukemia in first remission: a randomized trial of two irradiationregimens. *Blood* 1990; 76:1867-1871.
- Cohen, José L.; Boyer, Olivier (2006): The role of CD4+CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease. In: *Curr. Opin. Immunol.* 18 (5), S. 580–585. DOI: 10.1016/j.coi.2006.07.007.
- CONN, HAROLD O. (1964): Spontaneous Peritonitis and Bacteremia in Laennec's Cirrhosis Caused by Enteric Organisms. In: *Ann Intern Med* 60 (4), S. 568. DOI: 10.7326/0003-4819-60-4-568.
- Cooke, K. R.; Hill, G. R.; Crawford, J. M.; Bungard, D.; Brinson, Y. S.; Delmonte, J.; Ferrara, J. L. (1998): Tumor necrosis factor- alpha production to lipopolysaccharide stimulation by donor cells predicts the severity of experimental acute graft-versus-host disease. In: *J. Clin. Invest.* 102 (10), S. 1882–1891. DOI: 10.1172/JCI4285.
- Cooke KR, Kobzik LL, Martin TR, et al. An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. *Blood* 1996;88:3230–9.
- Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, HilbrandsLB, Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A,preserves the highly suppressive CD27_ subsetof human CD4_CD25_ regulatory T cells. *Blood*.2006;107(3):1018-1023
- Couriel, Daniel; Hosing, Chitra; Saliba, Rima; Shpall, Elizabeth J.; Andelini, Paolo; Popat, Uday et al. (2006): Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12 (1 Suppl 2), S. 37–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.11.009.
- Cullup, H.; Dickinson, A. M.; Jackson, G. H.; Taylor, P. R.; Cavet, J.; Middleton, P. G. (2001): Donor interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. In: *Br J Haematol* 113 (3), S. 807–813. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02811.x.
- Curtis, R. E.; Rowlings, P. A.; Deeg, H. J.; Shriner, D. A.; Socie, G.; Travis, L. B. et al. (1997): Solid cancers after bone marrow transplantation. In: *N. Engl. J. Med.* 336 (13), S. 897–904. DOI: 10.1056/NEJM199703273361301.
- Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: A multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216.
- Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH:Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral- blood stem-cell and bone marrow transplantation:a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001, 19:3685-3691
- Davies SM, Shu XO, Blazar BR, et al Unrelated donor bone marrow transplant: influence of HLA-A and B incompatibility on outcome. *Blood*. 1995;86:1636-1642
- Davies SM, Sanders JE, Casper J, et al Risk factors for acute GVHD in children receiving unrelated donor BMT: report of 2164 transplants from the National Marrow Donor Program (NMDP) [abstract]. *Blood*. 2001;98:739a
- de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104(3):857–864.
- Deeg, H. Joachim (2007): How I treat refractory acute GVHD. In: *Blood* 109 (10), S. 4119–4126. DOI: 10.1182/blood-2006-12-041889.
- Deters, M.; Strubelt, O.; Younes, M. (1997): Reevaluation of cyclosporine induced hepatotoxicity in the isolated perfused rat liver. In: *Toxicology* 123 (3), S. 197–206. DOI: 10.1016/S0300-483X(97)00123-6.
- Di Ianni, Mauro; Falzetti, Franca; Carotti, Alessandra; Terenzi, Adelmo; Castellino, Flora; Bonifacio, Elisabetta et al. (2011): Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. In: *Blood* 117 (14), S. 3921–3928. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311894.

- Dickinson, Anne M.; Middleton, Peter G.; Rocha, Vanderson; Gluckman, Eliane; Holler, Ernst (2004): Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants. In: *Br. J. Haematol.* 127 (5), S. 479–490. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05216.x.
- Donnelly, L. F.; Morris, C. L. (1996): Acute graft-versus-host disease in children: abdominal CT findings. In: *Radiology* 199 (1), S. 265–268. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633157.
- Dreger, P.; Brand, R.; Hansz, J.; Milligan, D.; Corradini, P.; Finke, J. et al. (2003): Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. In: *Leukemia* 17 (5), S. 841–848. DOI: 10.1038/sj.leu.2402905.
- Dzierzak-Mietla, Monika; Markiewicz, M.; Siekiera, Urszula; Mizia, Sylwia; Koclega, Anna; Zielinska, Patrycja et al. (2012): Occurrence and Impact of Minor Histocompatibility Antigens' Disparities on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Sibling Donors. In: *Bone Marrow Res* 2012, S. 257086. DOI: 10.1155/2012/257086.
- Eapen, Mary; Logan, Brent R.; Confer, Dennis L.; Haagenson, Michael; Wagner, John E.; Weisdorf, Daniel J. et al. (2007): Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13 (12), S. 1461–1468. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.08.006.
- Eapen, Mary; Rocha, Vanderson; Sanz, Guillermo; Scaradavou, Andromachi; Zhang, Mei-Jie; Arcese, William et al. (2010): Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. In: *The Lancet Oncology* 11 (7), S. 653–660. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70127-3.
- Edelson, R.; Berger, C.; Gasparro, F.; Jegasothy, B.; Heald, P.; Wintroub, B. et al. (1987): Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. In: *N. Engl. J. Med.* 316 (6), S. 297–303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603.
- El-Cheikh, Jean; Crocchiolo, Roberto; Furst, Sabine; Stoppa, Anne-Marie; Ladaique, Patrick; Faucher, Catherine et al. (2013): Long-term outcome after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with multiple myeloma. In: *Am. J. Hematol.* 88 (5), S. 370–374. DOI: 10.1002/ajh.23412.
- Elmaagacli AH, Basoglu S, Peceny R, Trensche R, Ottinger H, Lollert A, Runde V, Grosse-Wilde H, Beelen DW, Schaefer UW. Improved disease-free-survival after transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical unrelated donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002 Feb 15;99(4):1130-5.
- Elmaagacli AH, Koldehoff M, Hindahl H, Steckel NK, Trensche R, Peceny R, Ottinger H, Rath PM, Ross RS, Roggendorf M, Grosse-Wilde H, Beelen DW. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR-4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):247-54.
- Eriguchi, Yoshihiro; Takashima, Shuichiro; Oka, Hideyo; Shimoji, Sonoko; Nakamura, Kiminori; Uryu, Hidetaka et al. (2012): Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins. In: *Blood* 120 (1), S. 223–231. DOI: 10.1182/blood-2011-12-401166.
- Esplugues, Enric; Huber, Samuel; Gagliani, Nicola; Hauser, Anja E.; Town, Terrence; Wan, Yisong Y. et al. (2011): Control of TH17 cells occurs in the small intestine. In: *Nature* 475 (7357), S. 514–518. DOI: 10.1038/nature10228.
- Falletti, Edmondo; Fabris, Carlo; Vandelli, Carmen; Colletta, Cosimo; Cussigh, Annarosa; Smirne, Carlo et al. (2010): Genetic polymorphisms of interleukin-6 modulate fibrosis progression in mild chronic hepatitis C. In: *Hum. Immunol.* 71 (10), S. 999–1004. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.06.006.
- Farthing MJ, Clark ML, Sloane JP, Powles RL, McElwain TJ. Liver disease after bone marrow transplantation. *Gut.* 1982 Jun;23(6):465-74.
- Ferrara JL, Cooke KR, Teshima T. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Transf J Hematol.* 2003 Oct;78(3):181-7.
- Ferrara, J. L.; Cooke, K. R.; Pan, L.; Krenger, W. (1996): The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease. In: *Stem Cells* 14 (5), S. 473–489. DOI: 10.1002/stem.140473.
- Ferrara, J. L.; Deeg, H. J. (1991): Graft-versus-host disease. In: *N. Engl. J. Med.* 324 (10), S. 667–674. DOI: 10.1056/NEJM199103073241005.
- Ferrara, James L. M.; Levine, John E.; Reddy, Pavan; Holler, Ernst (2009): Graft-versus-host disease. In: *The Lancet* 373 (9674), S. 1550–1561. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.

- Ferrara, James L.M.; Levy, Robert; Chao, Nelson J. (1999): Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 5 (6), S. 347–356. DOI: 10.1016/S1083-8791(99)70011-X.
- Filipovich, Alexandra H.; Weisdorf, Daniel; Pavletic, Steven; Socie, Gerard; Wingard, John R.; Lee, Stephanie J. et al. (2005): National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 11 (12), S. 945–956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- Finke, Jürgen; Bethge, Wolfgang A.; Schmoor, Claudia; Ottinger, Hellmut D.; Stelljes, Matthias; Zander, Axel R. et al. (2009): Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 10 (9), S. 855–864. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
- Fisk JD, Shulman HM, Greening RR, McDonald GB, Sale GE, Thomas ED. Gastrointestinal radiographic features of human graft-vs.-host disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1981 Feb;136(2):329-36.
- Flomenberg, Neal; Baxter-Lowe, Lee Ann; Confer, Dennis; Fernandez-Vina, Marcelo; Filipovich, Alexandra; Horowitz, Mary et al. (2004): Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. In: *Blood* 104 (7), S. 1923–1930. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0803.
- Flowers ME, Pepe MS, Longton G, Doney KC, Monroe D, Witherspoon RP, Sullivan KM, Storb R: Previous donor pregnancy as a risk factor for acute graft-versus-host disease in patients with aplastic anaemia treated by allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol* 1990, 74:492-496
- Fontanini, Elisabetta; Cussigh, Annarosa; Fabris, Carlo; Falletti, Edmondo; Toniutto, Pierluigi; Bitetto, Davide et al. (2010): Gender-related distribution of the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with end-stage liver disease. In: *Inflammation* 33 (4), S. 251–258. DOI: 10.1007/s10753-009-9179-2.
- Fong TA, Mosmann TR (1990) Alloreactive murine CD8⁺ T cell clones secrete the Th1 pattern of cytokines. *J Immunol* 144:1744
- Fouts, Derrick E.; Torralba, Manolito; Nelson, Karen E.; Brenner, David A.; Schnabl, Bernd (2012): Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. In: *J. Hepatol.* 56 (6), S. 1283–1292. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019.
- Fracanzani, Anna Ludovica; Valenti, Luca; Bugianesi, Elisabetta; Andreoletti, Marco; Colli, Agostino; Vanni, Ester et al. (2008): Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. In: *Hepatology* 48 (3), S. 792–798. DOI: 10.1002/hep.22429.
- Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR, Santos GW. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology.* 1983 Jan;90(1):4-13.
- Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K et al, Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation *Bone Marrow Transplant.* 2001 May;27(9):1007-10.
- Galluci GB, Sale GE, McDonald GB, Epstein R, Shulman HM, Thomas ED. The fine structure of human rectal epithelium in acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 1982;6:293-305
- Ganem, Gérard; Saint-Marc Girardin, Marie-France; Kuentz, Mathieu; Cordonnier, Catherine; Marinello, Ginette; Teboul, Christine et al. (1988): Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in man. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 14 (5), S. 879–884. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90009-0.
- Gao, Bin; Bataller, Ramon (2011): Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. In: *Gastroenterology* 141 (5), S. 1572–1585. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
- Garrett, Wendy S.; Lord, Graham M.; Punit, Shivesh; Lugo-Villarino, Geanncarlo; Mazmanian, Sarkis K.; Ito, Susumu et al. (2007): Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. In: *Cell* 131 (1), S. 33–45. DOI: 10.1016/j.cell.2007.08.017.
- Gatza, Erin; Rogers, Clare E.; Clouthier, Shawn G.; Lowler, Kathleen P.; Tawara, Isao; Liu, Chen et al. (2008): Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. In: *Blood* 112 (4), S. 1515–1521. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125542.
- Gerbitz, Armin; Schultz, Michael; Wilke, Andrea; Linde, Hans-Jörg; Schölmerich, Jürgen; Andreesen, Reinhard; Holler, Ernst (2004): Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. In: *Blood* 103 (11), S. 4365–4367. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3769.

- Ghannam, Soufiane; Bouffi, Carine; Djouad, Farida; Jorgensen, Christian; Noël, Danièle (2010): Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. In: *Stem Cell Res Ther* 1 (1), S. 2. DOI: 10.1186/scrt2.
- Ghannam, Soufiane; Pène, Jérôme; Moquet-Torcy, Gabriel; Torcy-Moquet, Gabriel; Jorgensen, Christian; Yssel, Hans (2010): Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. In: *J. Immunol.* 185 (1), S. 302–312. DOI: 10.4049/jimmunol.0902007.
- Girardin, Stephen E.; Boneca, Ivo G.; Viala, Jérôme; Chamaillard, Mathias; Labigne, Agnès; Thomas, Gilles et al. (2003): Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. In: *J. Biol. Chem.* 278 (11), S. 8869–8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18:295-304.
- Gooley, Ted A.; Chien, Jason W.; Pergam, Steven A.; Hingorani, Sangeeta; Sorror, Mohamed L.; Boeckh, Michael et al. (2010): Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (22), S. 2091–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
- Gooley, Ted A.; Rajvanshi, Pankaj; Schoch, H. Gary; McDonald, George B. (2005): Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Hepatology* 41 (2), S. 345–352. DOI: 10.1002/hep.20529.
- Gordon B, Lyden E, Lynch J, et al. Central nervous system dysfunction as the first manifestation of multiorgan dysfunction syndrome in stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 78-83
- Goulmy, Els (2006): Minor histocompatibility antigens: from transplantation problems to therapy of cancer. In: *Hum. Immunol.* 67 (6), S. 433–438. DOI: 10.1016/j.humimm.2006.03.012.
- Goulmy E, Termijtelen A, Bradley BA, van Rood JJ. Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA Nature. 1977 Apr 7;266(5602):544-5.
- Granell M, Urbano-Ispizua A, Aro' stegui JI, Ferna' ndez-Avile's F, Martí' nez C, Rovira M et al. Effect of NOD2/CARD15 variants in T-cell depleted allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 1372–1376.
- Gratama JW, Zwaan FE, Stijnen T, Weijers TF, Weiland HT, D'Amato J, Hekker AC, The TH, de Gast GC, Vossen JM. Herpes-virus immunity and acute graft-versus-host disease *Lancet.* 1987 Feb 28;1(8531):471-4.
- Gratwohl, Alois; Baldomero, Helen; Aljurf, Mahmoud; Pasquini, Marcelo C.; Bouzas, Luis Fernando; Yoshimi, Ayami et al. (2010): Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. In: *JAMA* 303 (16), S. 1617–1624. DOI: 10.1001/jama.2010.491.
- Gratwohl A, Brand R, Apperley J, v. Biezen A, Bandini G, Devergie A, Schattenberg A, Frasson F, Guglielmi C, Iacobelli S, Michallet M, Kolb HJ, Ruutu T and Niederwieser D, 2002 Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia
- Grauer, Oliver; Wolff, Daniel; Bertz, Hartmut; Greinix, Hildegard; Kühl, Jörn-Sven; Lawitschka, Anita et al. (2010): Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. In: *Brain* 133 (10), S. 2852–2865. DOI: 10.1093/brain/awq245.
- Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensi- fied extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405–8.
- Griffith, Linda M.; Pavletic, Steven Z.; Lee, Stephanie J.; Martin, Paul J.; Schultz, Kirk R.; Vogelsang, Georgia B. (2008): Chronic Graft-versus-Host Disease--implementation of the National Institutes of Health Consensus Criteria for Clinical Trials. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14 (4), S. 379–384. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.01.005.
- Grub S, Persohn E, Trommer WE, Wolf A. Mechanisms of cyclosporine A-induced apoptosis in rat hepatocyte primary cultures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000 Mar 15;163(3):209-20.
- Grub S, Persohn E, Trommer WE, Wolf A. Induction of apoptosis by the O-hydroxyethyl-D(Ser)(8)-cyclosporine A derivative SDZ IMM 125 in rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Apr;293(1):24-32.
- Gruhn B, Intek J, Pfaffendorf N, et al. Polymorphism of interleukin-23 receptor gene but not of NOD2/CARD15 is associated with graft-versushost disease after hematopoietic stem cell transplantationin children. *Biol Blood Marrow Transplant.*2009;15(12):1571-1577

- Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellón JL, Paraiso V, Traver JA, Fernandez-Rañada JM. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol*. 1995;15(6):473-9.
- Guinan, E. C.; Boussiotis, V. A.; Neuberg, D.; Brennan, L. L.; Hirano, N.; Nadler, L. M.; Gribben, J. G. (1999): Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. In: *N. Engl. J. Med.* 340 (22), S. 1704–1714. DOI: 10.1056/NEJM199906033402202.
- Gutiérrez, Ana; Scharl, Michael; Sempere, Laura; Holler, Ernst; Zapater, Pedro; Almenta, Isabel et al. (2014): Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. In: *Gut* 63 (2), S. 272–280. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303557.
- Haire WD. Multiple organ dysfunction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5 Suppl):S257-62
- Hägglund H1, Boström L, Remberger M, Ljungman P, Nilsson B, Ringdén O. Risk factors for acute graft-versus-host disease in 291 consecutive HLA-identical bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Dec;16(6):747-53.
- Hägglund H, Ringdén O, Ericzon BG, Duraj F, Ljungman P, Lönnqvist B, Winiarski J, Tydén G. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator or orthotopic liver transplantation after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1996 Oct 27;62(8):1076-80.
- Hagar, Hanan H. (2004): The protective effect of taurine against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. In: *Toxicol. Lett.* 151 (2), S. 335–343. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.03.002.
- Hansen JA, Petersdorf EW, Lin MT, Wang S, Chien JW, Storer B, Martin PJ. Genetics of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Role of HLA matching, functional variation in immune response genes. *Immunol Res*. 2008;41(1):56-78.
- Hampe, Jochen; Grebe, Jochen; Nikolaus, Susanna; Solberg, Camilla; Croucher, Peter J. P.; Mascheretti, Silvia et al. (2002): Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. In: *The Lancet* 359 (9318), S. 1661–1665. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08590-2.
- Harada, Kenichi; Ohba, Kazuo; Ozaki, Satoru; Isse, Kumiko; Hirayama, Toshiya; Wada, Akihiro; Nakanuma, Yasuni (2004): Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. In: *Hepatology* 40 (4), S. 925–932. DOI: 10.1002/hep.20379.
- Harris, Andrew C.; Ferrara, James L M; Braun, Thomas M.; Holler, Ernst; Teshima, Takanori; Levine, John E. et al. (2012): Plasma biomarkers of lower gastrointestinal and liver acute GVHD. In: *Blood* 119 (12), S. 2960–2963. DOI: 10.1182/blood-2011-10-387357.
- Hauser, Ingeborg A.; Schaeffeler, Elke; Gauer, Stefan; Scheuermann, Ernst H.; Wegner, Binytha; Gossmann, Jan et al. (2005): ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 16 (5), S. 1501–1511. DOI: 10.1681/ASN.2004100882.
- Heimesaat, Markus M.; Nogai, Axel; Bereswill, Stefan; Plickert, Rita; Fischer, André; Loddenkemper, Christoph et al. (2010): MyD88/TLR9 mediated immunopathology and gut microbiota dynamics in a novel murine model of intestinal graft-versus-host disease. In: *Gut* 59 (8), S. 1079–1087. DOI: 10.1136/gut.2009.197434.
- Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 1449–1461
- Hiemstra, Ida H.; Bouma, Gerd; Geerts, Dirk; Kraal, Georg; den Haan, Joke M M (2012): Nod2 improves barrier function of intestinal epithelial cells via enhancement of TLR responses. In: *Mol. Immunol.* 52 (3-4), S. 264–272. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.06.007.
- Hill GR, Crawford JM, Cooke KJ, Brinson YS, Pan L, Ferrara JLM: Total body irradiation effects and acute graft versus host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* 90:3204, 1997
- Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95: 2754–59.
- Ho VT, Weller E, Lee SJ, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(4):223-9.
- Ho, V. T. (2001): The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Blood* 98 (12), S. 3192–3204. DOI: 10.1182/blood.V98.12.3192.

- Ho, V. T.; Revta, C.; Richardson, P. G. (2008): Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. In: *Bone Marrow Transplant.* 41 (3), S. 229–237. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705899.
- Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood.* 1988 Aug;72(2):621-7.
- Holler E, Roncarolo MG, Hintermeier-Knabe R, et al. Prognostic significance of increased IL-10 production in patients prior to allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(3):237-241.
- Holler E, Kolb HJ, Hintermeier-Knabe R, Mittermüller J, Thierfelder S, Kaul M, Wilmanns W. Role of tumor necrosis factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. - *Transplant Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 2):1234-6.
- Holler, Ernst; Hahn, Joachim; Andreesen, Reinhard; Rogler, Gerhard; Brenmoehl, Julia; Greinix, Hildegard et al. (2008): NOD2/CARD15 polymorphisms in allogeneic stem-cell transplantation from unrelated donors: T depletion matters. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (2), S. 338-9; author reply 339. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1325.
- Holler, Ernst; Rogler, Gerhard; Herfarth, Hans; Brenmoehl, Julia; Wild, Peter Johannes; Hahn, Joachim et al. (2004): Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. In: *Blood* 104 (3), S. 889–894. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3543.
- Holler, Ernst; Rogler, Gerhard; Brenmoehl, Julia; Hahn, Joachim; Herfarth, Hans; Greinix, Hildegard et al. (2006): Prognostic significance of NOD2/CARD15 variants in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation: effect on long-term outcome is confirmed in 2 independent cohorts and may be modulated by the type of gastrointestinal decontamination. In: *Blood* 107 (10), S. 4189–4193. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3741.
- Holler, E.; Rogler, G.; Brenmoehl, J.; Hahn, J.; Greinix, H.; Dickinson, A. M. et al. (2008): The role of genetic variants of NOD2/CARD15, a receptor of the innate immune system, in GvHD and complications following related and unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. In: *Int. J. Immunogenet.* 35 (4-5), S. 381–384. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2008.00795.x.
- Hopkins, P. A.; Sriskandan, S. (2005): Mammalian Toll-like receptors: to immunity and beyond. In: *Clin. Exp. Immunol.* 140 (3), S. 395–407. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02801.x.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555–562.
- Hows, J. M.; Passweg, J. R.; Tichelli, A.; Locasciulli, A.; Szydlo, R.; Bacigalupo, A. et al. (2006): Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. In: *Bone Marrow Transplant.* 38 (12), S. 799–805. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705531.
- Hugot, J. P.; Laurent-Puig, P.; Gower-Rousseau, C.; Olson, J. M.; Lee, J. C.; Beaugerie, L. et al. (1996): Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. In: *Nature* 379 (6568), S. 821–823. DOI: 10.1038/379821a0.
- Inamura, Toshiaki; Miura, Soichiro; Tsuzuki, Yoshikazu; Hara, Yuriko; Hokari, Ryota; Ogawa, Toshiko et al. (2003): Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. In: *Immunology Letters* 90 (1), S. 3–11. DOI: 10.1016/j.imlet.2003.05.002.
- Inohara, N. (2002): Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. In: *Current Opinion in Microbiology* 5 (1), S. 76–80. DOI: 10.1016/S1369-5274(02)00289-8.
- Inohara, Naohiro; Ogura, Yasunori; Fontalba, Ana; Gutierrez, Olga; Pons, Fernando; Crespo, Javier et al. (2003): Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. In: *J. Biol. Chem.* 278 (8), S. 5509–5512. DOI: 10.1074/jbc.C200673200.
- Jacobsohn, David A.; Vogelsang, Georgia B. (2007): Acute graft versus host disease. In: *Orphanet J Rare Dis* 2, S. 35. DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.
- Jagasia, Madan; Arora, Mukta; Flowers, Mary E D; Chao, Nelson J.; McCarthy, Philip L.; Cutler, Corey S. et al. (2012): Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 119 (1), S. 296–307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.

- Jaksch, M.; Mattsson, J. (2005): The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. In: *Scand. J. Immunol.* 61 (5), S. 398–409. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2005.01595.x.
- Janin, Anne (1994): Fasciitis in Chronic Graft-versus-Host Disease: A Clinicopathologic Study of 14 Cases. In: *Ann Intern Med* 120 (12), S. 993. DOI: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00004.
- Johnson, Martin Lewis; Farmer, Evan Ragland (1998): Graft-versus-host reactions in dermatology. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 38 (3), S. 369–392. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70495-5.
- Jones JM, Wilson R, Bealmeare PM. Mortality and gross pathology of secondary disease in germfree mouse radiation chimeras. *Radiat Res.* 1971; 45(3):577-588.
- Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Sard R. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778-783.
- Johnson BD, Drobisky WD, Truitt RL: Delayed infusion of normal donor cells after MHC-matched bone marrow transplantation provides an anti-leukemia reaction without graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 11:329, 1993
- June, Carl H.; Bluestone, Jeffrey A.; Nadler, Lee M.; Thompson, Craig B. (1994): The B7 and CD28 receptor families. In: *Immunology Today* 15 (7), S. 321–331. DOI: 10.1016/0167-5699(94)90080-9.
- Karabon L, Wysoczanska B, Bogunia-Kubik K, Suchnicki K, Lange A. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms of patients and donors of allogeneic sibling hematopoietic stem cell transplants associate with the risk of acute graft-versus-host disease. *Hum Immunol.* 2005 Jun;66(6):700-10.
- Kallinowski B, Theilmann L, Zimmermann R, Gams E, Kommerell B, Stiehl A Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation.* 1991 May;51(5):1128-9.
- Kamble, Rammurti T.; Selby, George B.; Mims, Martha; Kharfan-Dabaja, Mohamed A.; Ozer, Howard; George, James N. (2006): Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12 (5), S. 506–510. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.01.004.
- Karabon, Lidia; Wysoczanska, Barbara; Bogunia-Kubik, Katarzyna; Suchnicki, Krzysztof; Lange, Andrzej (2005): IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms of patients and donors of allogeneic sibling hematopoietic stem cell transplants associate with the risk of acute graft-versus-host disease. In: *Hum. Immunol.* 66 (6), S. 700–710. DOI: 10.1016/j.humimm.2005.02.003.
- Kaya, Hasan; Koc, Ahmet; Sogut, Sadik; Duru, Mehmet; Yilmaz, H. Ramazan; Uz, Efkân; Durgut, Ramazan (2008): The protective effect of N-acetylcysteine against cyclosporine A-induced hepatotoxicity in rats. In: *J Appl Toxicol* 28 (1), S. 15–20. DOI: 10.1002/jat.1245.
- Keen, Leigh J.; DeFor, Todd E.; Bidwell, Jeffrey L.; Davies, Stella M.; Bradley, Benjamin A.; Hows, Jill M. (2004): Interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha region haplotypes predict transplant-related mortality after unrelated donor stem cell transplantation. In: *Blood* 103 (9), S. 3599–3602. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3568.
- Kernan, N. A.; Bartsch, G.; Ash, R. C.; Beatty, P. G.; Champlin, R.; Filipovich, A. et al. (1993): Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. In: *N. Engl. J. Med.* 328 (9), S. 593–602. DOI: 10.1056/NEJM199303043280901.
- Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood.* 1986 Sep;68(3):770-3.
- Kitamura, Kazuya; Farber, Joshua M.; Kelsall, Brian L. (2010): CCR6 marks regulatory T cells as a colon-tropic, IL-10-producing phenotype. In: *J. Immunol.* 185 (6), S. 3295–3304. DOI: 10.4049/jimmunol.1001156.
- Klintmalm, G.B.G; Iwatsuki, S.; Starzl, T.E (1981): NEPHROTOXICITY OF CYCLOSPORIN A IN LIVER AND KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. In: *The Lancet* 317 (8218), S. 470–471. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91851-1.
- Knapp, Hennig, Frodsham Zhang · Hellier · Wright · Goldin · Hill · Thomas Thursz Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection *Immunogenetics* (2003) 55:362–369.
- Kobayashi, Koichi S.; Chamaillard, Mathias; Ogura, Yasunori; Henegariu, Octavian; Inohara, Naohiro; Núñez, Gabriel; Flavell, Richard A. (2005): Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. In: *Science* 307 (5710), S. 731–734. DOI: 10.1126/science.1104911.

Kogina, Kazue; Shoda, Hirofumi; Yamaguchi, Yumi; Tsuno, Nelson H.; Takahashi, Koki; Fujio, Keishi; Yamamoto, Kazuhiko (2009): Tacrolimus differentially regulates the proliferation of conventional and regulatory CD4(+) T cells. In: *Mol. Cells* 28 (2), S. 125–130. DOI: 10.1007/s10059-009-0114-z.

Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465.

Kolb H, Sale GE, Lerner KG, Storb R, Thomas ED. Pathology of acute graft-versus-host disease in the dog. An autopsy study of ninety-five dogs. *Am J Pathol.* 1979 Aug;96(2):581-94.

Korngold R, Sprent J. Features of T cells causing H-2-restricted lethal graft-vs.-host disease across minor histocompatibility barriers. *J Exp Med* 1982; 155: 872–83.

Korngold R, Sprent J. Surface markers of T cells causing lethal graft-vs-host disease to class I vs class II H-2 differences. *J Immunol* 1985; 135: 3004–10

Kostrubsky, Vsevolod E.; Strom, Stephen C.; Hanson, Janean; Urda, Ellen; Rose, Kelly; Burliegh, James et al. (2003): Evaluation of hepatotoxic potential of drugs by inhibition of bile-acid transport in cultured primary human hepatocytes and intact rats. In: *Toxicol. Sci.* 76 (1), S. 220–228. DOI: 10.1093/toxsci/kfg217.

Krenger W, Snyder KM, Byon CH, Falzarano G, Ferrara JLM: Polarized type 2 alloreactive CD4+ and CD8+ donor T cells fail to induce experimental acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 155:585, 1995.

Krenger W, Ferrara JLM: Dysregulation of cytokines during graft- versus-host disease. *J Hematother* 5:3, 1996.

Kroger N, Zabelina T, Kruger W, et al. Comparison of total body irradiation vs busulfan in combination with cyclophosphamide as conditioning for unrelated stem cell transplantation in CML patients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(4):349–354.

Kupper, T. S. (1990): Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues. Mechanisms and speculations. In: *J. Clin. Invest.* 86 (6), S. 1783–1789. DOI: 10.1172/JCI114907.

Kuzmina, Larisa A.; Petinati, Natalia A.; Parovichnikova, Elena N.; Lubimova, Lidia S.; Gribanova, Elena O.; Gaponova, Tatjana V. et al. (2012): Multipotent Mesenchymal Stromal Cells for the Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease-A Phase II Study. In: *Stem Cells Int*

Landfried, K.; Bataille, F.; Rogler, G.; Brenmoehl, J.; Kosovac, K.; Wolff, D. et al. (2010): Recipient NOD2/CARD15 status affects cellular infiltrates in human intestinal graft-versus-host disease. In: *Clin. Exp. Immunol.* 159 (1), S. 87–92. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04049.x.

Lapaquette, Pierre; Bringer, Marie-Agnès; Darfeuille-Michaud, Arlette (2012): Defects in autophagy favour adherent-invasive *Escherichia coli* persistence within macrophages leading to increased pro-inflammatory response. In: *Cell. Microbiol.* 14 (6), S. 791–807. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2012.01768.x.

Laster SM, Wood JG, Gooding LR. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis. *J Immunol* 1988;141:2629–34.

Le Blanc, Katarina; Frasson, Francesco; Ball, Lynne; Locatelli, Franco; Roelofs, Helene; Lewis, Ian et al. (2008): Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. In: *The Lancet* 371 (9624), S. 1579–1586. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.

Lee KH, Choi SJ, Lee JH, Lee JS, Kim WK, Lee KB, Sohn SK, Kim JG, Kim DH, Seol M, Lee YS, Lee JH. Prognostic factors identifiable at the time of onset of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation *Haematologica*. 2005 Jul;90(7):939-48.

Lee KH, Choi SJ, Lee JH, et al. Prognostic factors identifiable at the time of onset of acute graft- versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2005;90(7):939-

Lee, S. J. (2002): Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. In: *Blood* 100 (2), S. 406–414. DOI: 10.1182/blood.V100.2.406.

Lee, Stephanie J. (2008): Late critical problems in transplantation: an historical perspective. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 124. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.124.

- Lee, Stephanie J. (2010): Have we made progress in the management of chronic graft-vs-host disease? In: *Best Pract Res Clin Haematol* 23 (4), S. 529–535. DOI: 10.1016/j.beha.2010.09.016.
- Lee, Stephanie J.; Flowers, Mary E D (2008): Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 134–141. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.134.
- Leeuwenberg, J. F.; van Damme, J.; Meager, T.; Jeunhomme, T. M.; Buurman, W. A. (1988): Effects of tumor necrosis factor on the interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II antigen expression by human endothelial cells. In: *Eur. J. Immunol.* 18 (9), S. 1469–1472. DOI: 10.1002/eji.1830180925.
- Leisenring, Wendy M.; Martin, Paul J.; Petersdorf, Effie W.; Regan, Anne E.; Aboulhossn, Nada; Stern, Jean M. et al. (2006): An acute graft-versus-host disease activity index to predict survival after hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens. In: *Blood* 108 (2), S. 749–755. DOI: 10.1182/blood-2006-01-0254.
- Leventhal, Joseph; Abecassis, Michael; Miller, Joshua; Gallon, Lorenzo; Ravindra, Kadiyala; Tollerud, David J. et al. (2012): Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. In: *Sci Transl Med* 4 (124), S. 124ra28. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003509.
- Levine, John E.; Huber, Elisabeth; Hammer, Suntrea T G; Harris, Andrew C.; Greenson, Joel K.; Braun, Thomas M. et al. (2013): Low Paneth cell numbers at onset of gastrointestinal graft-versus-host disease identify patients at high risk for nonrelapse mortality. In: *Blood* 122 (8), S. 1505–1509. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485813.
- Levine, John E.; Paczesny, Sophie; Mineishi, Shin; Braun, Thomas; Choi, Sung W.; Hutchinson, Raymond J. et al. (2008): Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. In: *Blood* 111 (4), S. 2470–2475. DOI: 10.1182/blood-2007-09-112987.
- Levy, Mitchell M.; Fink, Mitchell P.; Marshall, John C.; Abraham, Edward; Angus, Derek; Cook, Deborah et al. (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Crit. Care Med.* 31 (4), S. 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- Lewontin RC. THE INTERACTION OF SELECTION AND LINKAGE. I. GENERAL CONSIDERATIONS; HETEROTIC MODELS' Department of Biology, University of Rochester, Rochester, N.Y. Received July 22, 1963
- Lim SW1, Li C, Ahn KO, Kim J, Moon IS, Ahn C, Lee JR, Yang CW. Cyclosporine-induced renal injury induces toll-like receptor and maturation of dendritic cells. *Transplantation*. 2005 Sep 15;80(5):691-9.
- Lim, Joo Han; Lee, Moon Hee; Yi, Hyeon Gyu; Kim, Chul Soo; Kim, Jun Hyung; Song, Sun U. (2010): Mesenchymal stromal cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a report of two cases. In: *Int. J. Hematol.* 92 (1), S. 204–207. DOI: 10.1007/s12185-010-0606-9.
- Lima, Marcos de; Couriel, Daniel; Thall, Peter F.; Wang, Xuemei; Madden, Timothy; Jones, Roy et al. (2004): Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. In: *Blood* 104 (3), S. 857–864. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0414.
- Lin, Yi; Hogan, William J. (2011): Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment and Prevention of Graft-versus-Host Disease. In: *Adv Hematol* 2011, S. 427863. DOI: 10.1155/2011/427863.
- Lin, Ming-Tseh; Storer, Barry; Martin, Paul J.; Tseng, Li-Hui; Gooley, Ted; Chen, Pei-Jer; Hansen, John A. (2003): Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. In: *N. Engl. J. Med.* 349 (23), S. 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa022060.
- Ljungman, Per; Brand, Ronald; Einsele, Hermann; Frasson, Francesco; Niederwieser, Dietger; Cordonnier, Catherine (2003): Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. In: *Blood* 102 (13), S. 4255–4260. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3263.
- Loiseau, Pascale; Busson, Marc; Balere, Marie-Lorraine; Dormoy, Anne; Bignon, Jean-Denis; Gagne, Katia et al. (2007): HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13 (8), S. 965–974. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.04.010.

- López-Suárez, Alejandro; Guerrero, José María Rodríguez; Elvira-González, Javier; Beltrán-Robles, Manuel; Cañas-Hormigo, Francisco; Bascuñana-Quirell, Antonio (2011): Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23 (11), S. 1011–1017. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834b8d52.
- Lorber MI, Flechner SM, Van Buren CT, Sorensen K, Kerman RH, Kahan BD. Cyclosporine toxicity: the effect of combined therapy using cyclosporine, azathioprine, and prednisone. *Am J Kidney Dis.* 1987 Jun;9(6):476-84.
- Lorber, M.I., van Buren, C.T., Flechner, S.M., Williams, C., Kahan, B.D., Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43: 35-40
- Lord, James D.; Hackman, Robert C.; Gooley, Ted A.; Wood, Brent L.; Moglebust, Amanda C.; Hockenbery, David M. et al. (2011): Blood and gastric FOXP3+ T cells are not decreased in human gastric graft-versus-host disease. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 17 (4), S. 486–496. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.015.
- Luger TA, Schwarz T: Evidence for an epidermal cytokine network. *J Invest Dermatol* 95(Suppl 6):100S, 1990
- Luster MI, Germolec DR, Yoshida T, Kayama F, Thompson M.(1994) Endotoxin-induced cytokine gene expression and excretion in the liver. *Hepatology* 19:480–488
- Luznik, Leo; O'Donnell, Paul V.; Symons, Heather J.; Chen, Allen R.; Leffell, M. Susan; Zahurak, Marianna et al. (2008): HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14 (6), S. 641–650. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
- Murai, M.; Yoneyama, H.; Harada, A.; Yi, Z.; Vestergaard, C.; Guo, B. et al. (1999): Active participation of CCR5(+)CD8(+) T lymphocytes in the pathogenesis of liver injury in graft-versus-host disease. In: *J. Clin. Invest.* 104 (1), S. 49–57. DOI: 10.1172/JCI6642.
- Murai, Masako; Yoneyama, Hiroyuki; Ezaki, Taichi; Suematsu, Makoto; Terashima, Yuya; Harada, Akihisa et al. (2003): Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. In: *Nat. Immunol.* 4 (2), S. 154–160. DOI: 10.1038/ni879.
- Mae T. Watanabe, A. Kitani, P.J. Murray, Y. Wakatsuki, I.J. Fuss, W. Strober Nucleotide binding oligomerization domain 2 deficiency leads to dysregulated TLR2 signaling and induction of antigen-specific colitis *Immunity*, 25 (2006), pp. 473–485
- Maeda, Shin; Hsu, Li-Chung; Liu, Hongjun; Bankston, Laurie A.; Iimura, Mitsutoshi; Kagnoff, Martin F. et al. (2005): Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. In: *Science* 307 (5710), S. 734–738. DOI: 10.1126/science.1103685.
- MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transpl* 2002;8(7):387-94.
- Magenau, John M.; Qin, Xuemei; Tawara, Isao; Rogers, Clare E.; Kitko, Carrie; Schlough, Matthew et al. (2010): Frequency of CD4(+)CD25(hi)FOXP3(+) regulatory T cells has diagnostic and prognostic value as a biomarker for acute graft-versus-host-disease. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16 (7), S. 907–914. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.026.
- Mahindra, A.; Sobecks, R.; Rybicki, L.; Pohlman, B.; Dean, R.; Andresen, S. et al. (2009): Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 44 (11), S. 767–768. DOI: 10.1038/bmt.2009.77.
- Matute-Bello G, McDonald GD, Hinds MS, Schoch HG, Crawford SW. Association of pulmonary function testing abnormalities and severe veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jun;21(11):1125-30.
- Martin Paul J., Schoch Gary, Gooley Ted, Anasetti Claudio, Deeg H. Joachim, Nash Richard, Nash R, Sanders J, Storb R, Appelbaum F. Methods for Assessment of Graft-Versus-Host Disease *Blood*.1998; 92: 3479-3481
- Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76: 1464–72
- Martino R, Romero P, Subirá M, Bellido M, Altés A, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Sierra. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *International Bone Marrow Transplant Registry. J.Bone Marrow Transplant.* 1999 Aug; 24(3): 283-7.
- Mason DW Subsets of T cells in the rat mediating lethal graft- vs-host disease. *Transplantation* 1981 32:222

- Mayor, Neema P.; Shaw, Bronwen E.; Hughes, Derralynn A.; Maldonado-Torres, Hazael; Madrigal, J. Alejandro; Keshav, Satish; Marsh, Steven G E (2007): Single nucleotide polymorphisms in the NOD2/CARD15 gene are associated with an increased risk of relapse and death for patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. In: *J. Clin. Oncol.* 25 (27), S. 4262–4269. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1897.
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984 ;4: 116-122
- McDonald, George B. (1993): Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. In: *Ann Intern Med* 118 (4), S. 255. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
- McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. Gastroenterology. 1986 Feb;90(2):460-77.
- McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part II. Gastroenterology. 1986 Mar;90(3):770-84.
- McKenzie R, Sauder D: The role of keratinocyte cytokines in inflammation and immunity. *J Invest Dermatol* 95:105S, 1990.
- Medzhitov, Ruslan; Janeway, Charles A. (2002): Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. In: *Science* 296 (5566), S. 298–300. DOI: 10.1126/science.1068883.
- Mehta, Parinda A.; Eapen, Mary; Klein, John P.; Gandham, Sharavi; Elliott, James; Zamzow, Tiffany et al. (2007): Interleukin-1 alpha genotype and outcome of unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. In: *Br. J. Haematol.* 137 (2), S. 152–157. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06552.x.
- Meijer, Ellen; Dekker, Adriaan W.; Rozenberg-Arska, Maja; Weersink, Annemarie J L; Verdonck, Leo F. (2002): Influence of cytomegalovirus seropositivity on outcome after T cell-depleted bone marrow transplantation: contrasting results between recipients of grafts from related and unrelated donors. In: *Clin. Infect. Dis.* 35 (6), S. 703–712. DOI: 10.1086/342332.
- Melin-Aldana, Héctor; Thormann, Kimberly; Duerst, Reggie; Kletzel, Morris; Jacobsohn, David A. (2007): Hepatic pattern of graft versus host disease in children. In: *Pediatr Blood Cancer* 49 (5), S. 727–730. DOI: 10.1002/pbc.21069.
- Middleton PG, Taylor PRA, Jackson G, Proctor SJ, Dickinson AM. Cytokine gene polymorphisms associating with severe acute graft-versus-host disease in HLA-identical sibling transplants. *Blood* 1998;92:3943–8
- Mielcarek, Marco; Martin, Paul J.; Leisenring, Wendy; Flowers, Mary E D; Maloney, David G.; Sandmaier, Brenda M. et al. (2003): Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. In: *Blood* 102 (2), S. 756–762. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2628.
- Mielcarek, Marco; Storer, Barry; Martin, Paul J.; Forman, Stephen J.; Negrin, Robert S.; Flowers, Mary E. et al. (2012): Long-term outcomes after transplantation of HLA-identical related G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow. In: *Blood* 119 (11), S. 2675–2678. DOI: 10.1182/blood-2011-12-396275.
- Miller, Jacques FAP; Basten, Antony (1996): Mechanisms of tolerance to self. In: *Current Opinion in Immunology* 8 (6), S. 815–821. DOI: 10.1016/S0952-7915(96)80010-0.
- Miller, K. B.; Roberts, T. F.; Chan, G.; Schenkein, D. P.; Lawrence, D.; Sprague, K. et al. (2004): A novel reduced intensity regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated with a reduced incidence of graft-versus-host disease. In: *Bone Marrow Transplant.* 33 (9), S. 881–889. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704454.
- Mohty, M.; Marchetti, N.; El-Cheikh, J.; Faucher, C.; Fürst, S.; Blaise, D. (2008): Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. In: *Bone Marrow Transplant.* 41 (10), S. 909–911. DOI: 10.1038/bmt.2008.12.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone, I: definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986;136:2348-2357.
- Mowat A: Antibodies to IFN -gamma prevent immunological mediated intestinal damage in murine graft-versus-host reactions. *Immunology* 68:18, 1989

- Mullighan C1, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes T, Schwarer A, Szer J, Tait B, To B, Bardy P. Non-HLA immunogenetic polymorphisms and the risk of complications after allogeneic hemopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2004 Feb 27;77(4):587-96.
- Murai, M.; Yoneyama, H.; Harada, A.; Yi, Z.; Vestergaard, C.; Guo, B. et al. (1999): Active participation of CCR5(+)CD8(+) T lymphocytes in the pathogenesis of liver injury in graft-versus-host disease. In: *J. Clin. Invest.* 104 (1), S. 49–57. DOI: 10.1172/JCI6642.
- Murai, Masako; Yoneyama, Hiroyuki; Ezaki, Taichi; Suematsu, Makoto; Terashima, Yuya; Harada, Akihisa et al. (2003): Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. In: *Nat. Immunol.* 4 (2), S. 154–160. DOI: 10.1038/ni879.
- Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, Appelbaum FR, Bowden RA, Deeg HJ, Doney K Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1838–45.
- Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062–68.
- Nestel FP, Price KS, Seemayer TA, Lapp WS. Macrophage priming and lipopolysaccharide-triggered release of tumor necrosis factor alpha during graft-versus-host disease. *J Exp Med* 1992;175:405–13.
- Nevill TJ1, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Shepherd JD, Phillips GL. Regimen-related toxicity of a busulfan-cyclophosphamide conditioning regimen in 70 patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1224-32.
- Nguyen, Yume; Al-Lehibi, Abed; Gorbe, Elizabeth; Li, Ellen; Haagenson, Michael; Wang, Tao et al. (2010): Insufficient evidence for association of NOD2/CARD15 or other inflammatory bowel disease-associated markers on GVHD incidence or other adverse outcomes in T-replete, unrelated donor transplantation. In: *Blood* 115 (17), S. 3625–3631. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243840.
- Noguchi, Eiichiro; Homma, Yoichiro; Kang, Xiaoyan; Netea, Mihai G.; Ma, Xiaojing (2009): A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. In: *Nat. Immunol.* 10 (5), S. 471–479. DOI: 10.1038/ni.1722.
- Norton J, Sloane JP: ICAM-1 expression on epidermal keratinocytes in cutaneous graft-versus-host disease. *Transplantation* 51:1203, 1991.
- Ogura, Y. (2003): Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. In: *Gut* 52 (11), S. 1591–1597. DOI: 10.1136/gut.52.11.1591.
- Ogura, Y.; Bonen, D. K.; Inohara, N.; Nicolae, D. L.; Chen, F. F.; Ramos, R. et al. (2001): A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. In: *Nature* 411 (6837), S. 603–606. DOI: 10.1038/35079114.
- Ogura, Y.; Inohara, N.; Benito, A.; Chen, F. F.; Yamaoka, S.; Nunez, G. (2001): Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. In: *J. Biol. Chem.* 276 (7), S. 4812–4818. DOI: 10.1074/jbc.M008072200.
- Ogura, Yasunori; Saab, Lisa; Chen, Felicia F.; Benito, Adalberto; Inohara, Naohiro; Nuñez, Gabriel (2003): Genetic variation and activity of mouse Nod2, a susceptibility gene for Crohn's disease☆☆Sequence data from this article have been deposited with the GenBank Data Library under Accession Nos. AY160220, AY160221, and AY160229–AY160678. In: *Genomics* 81 (4), S. 369–377. DOI: 10.1016/S0888-7543(03)00027-2.
- Opitz, Bastian; Püschel, Anja; Schmeck, Bernd; Hocke, Andreas C.; Rosseau, Simone; Hammerschmidt, Sven et al. (2004): Nucleotide-binding oligomerization domain proteins are innate immune receptors for internalized *Streptococcus pneumoniae*. In: *J. Biol. Chem.* 279 (35), S. 36426–36432. DOI: 10.1074/jbc.M403861200.
- Oran, Betul; Shpall, Elizabeth (2012): Umbilical cord blood transplantation: a maturing technology. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, S. 215–222. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.215.
- Pabst, Caroline; Schirutschke, Holger; Ehninger, Gerhard; Bornhäuser, Martin; Platzbecker, Uwe (2007): The graft content of donor T cells expressing gamma delta TCR+ and CD4+foxp3+ predicts the risk of acute graft versus host disease after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells from unrelated donors. In: *Clin. Cancer Res.* 13 (10), S. 2916–2922. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2602.
- Parker, L. C.; Prince, L. R.; Sabroe, I. (2007): Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. In: *Clin. Exp. Immunol.* 147 (2), S. 199–207. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03203.x.
- Parker PM, Openshaw H, Forman SJ. Myositis associated with graft-versus-host disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1997 Nov;9(6):513-9.

- Pasquini, Marcelo C. (2008): Impact of graft-versus-host disease on survival. In: *Best Pract Res Clin Haematol* 21 (2), S. 193–204. DOI: 10.1016/j.beha.2008.02.011.
- Pegu, A.; Qin, S.; Fallert Junecko, B. A.; Nisato, R. E.; Pepper, M. S.; Reinhart, T. A. (2008): Human Lymphatic Endothelial Cells Express Multiple Functional TLRs. In: *The Journal of Immunology* 180 (5), S. 3399–3405. DOI: 10.4049/jimmunol.180.5.3399.
- Penack, Olaf; Holler, Ernst; van den Brink, Marcel R M (2010): Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. In: *Blood* 115 (10), S. 1865–1872. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242784.
- Penack, Olaf; Smith, Odette M.; Cunningham-Bussel, Amy; Liu, Xin; Rao, Uttam; Yim, Nury et al. (2009): NOD2 regulates hematopoietic cell function during graft-versus-host disease. In: *J. Exp. Med.* 206 (10), S. 2101–2110. DOI: 10.1084/jem.20090623.
- Perreault C, Allard A, Brochu S, Poupart C, Fontaine P, Bélanger R, Gyger M. Studies of immunologic tolerance to host minor histocompatibility antigens following allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Bone Marrow Transplant.* 1990 Aug;6(2):127-35.
- Petersdorf, E. W.; Gooley, T.; Malkki, M.; Horowitz, M. (2007): Clinical significance of donor-recipient HLA matching on survival after myeloablative hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. In: *Tissue Antigens* 69 Suppl 1, S. 25–30. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.759_2.x.
- Pfeiffer C, Stein J, Southwood S, Ketelaar H, Sette A, Bottomly K: Altered peptide ligands can control CD4 T lymphocyte differentiation in vivo. *J Exp Med* 181:1569, 1995
- Philpott, Dana J.; Sorbara, Matthew T.; Robertson, Susan J.; Croitoru, Kenneth; Girardin, Stephen E. (2014): NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. In: *Nat. Rev. Immunol.* 14 (1), S. 9–23. DOI: 10.1038/nri3565.
- Pidala, Joseph; Chai, Xiaoyu; Kurland, Brenda F.; Inamoto, Yoshihiro; Flowers, Mary E D; Palmer, Jeanne et al. (2013): Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes: a chronic graft-versus-host [corrected] disease consortium study. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 19 (5), S. 784–791. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.02.001.
- Pidala, Joseph; Vogelsang, Georgia; Martin, Paul; Chai, Xiaoyu; Storer, Barry; Pavletic, Steven et al. (2012): Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. In: *Haematologica* 97 (3), S. 451–458. DOI: 10.3324/haematol.2011.055186.
- Platzbecker UU, Ehninger GG, Bornhäuser MM. Allogeneic transplantation of CD34+ selected hematopoietic cells: clinical problems and current challenges. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 447–53
- Pullarkat, V.; Blanchard, S.; Tegtmeier, B.; Dagis, A.; Patane, K.; Ito, J.; Forman, S. J. (2008): Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 42 (12), S. 799–805. DOI: 10.1038/bmt.2008.262.
- Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303–14.
- Ratanatharathorn, Voravit; Ayash, Lois; Reynolds, Christopher; Silver, Samuel; Reddy, Pavan; Becker, Michael et al. (2003): Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 9 (8), S. 505–511. DOI: 10.1016/S1083-8791(03)00216-7.
- Reddy, P. (2001): Interleukin-18 Regulates Acute Graft-Versus-Host Disease by Enhancing Fas-mediated Donor T Cell Apoptosis. In: *Journal of Experimental Medicine* 194 (10), S. 1433–1440. DOI: 10.1084/jem.194.10.1433.
- Rehm, Jürgen; Taylor, Benjamin; Mohapatra, Satya; Irving, Hyacinth; Baliunas, Dolly; Patra, Jayadeep; Roerecke, Michael (2010): Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Drug Alcohol Rev* 29 (4), S. 437–445. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
- Rezvani, Katayoun; Mielke, Stephan; Ahmadzadeh, Mojgan; Kilical, Yasemin; Savani, Bipin N.; Zeilah, Josette et al. (2006): High donor FOXP3-positive regulatory T-cell (Treg) content is associated with a low risk of GVHD following HLA-matched allogeneic SCT. In: *Blood* 108 (4), S. 1291–1297. DOI: 10.1182/blood-2006-02-003996.
- Rieger, Kathrin; Loddenkemper, Christoph; Maul, Jochem; Fietz, Thomas; Wolff, Daniel; Terpe, Harald et al. (2006): Mucosal FOXP3+ regulatory T cells are numerically deficient in acute and chronic GvHD. In: *Blood* 107 (4), S. 1717–1723. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2529.

- Rizzo, J. Douglas; Curtis, Rochelle E.; Socié, Gérard; Sobocinski, Kathleen A.; Gilbert, Ethel; Landgren, Ola et al. (2009): Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 113 (5), S. 1175–1183. DOI: 10.1182/blood-2008-05-158782.
- Robbins R. SOME APPLICATIONS OF MATHEMATICS TO BREEDING PROBLEMS University of Michigan, Ann Arbor, Michigan [Received November 22, 1917]
- Robin, Marie; Porcher, Raphael; Castro, Renato de; Fisher, Gustavo; de Latour, Régis Peffault; Ribaud, Patricia et al. (2009): Initial liver involvement in acute GVHD is predictive for nonrelapse mortality. In: *Transplantation* 88 (9), S. 1131–1136. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bc2583.
- Rocha, Vanderson; Franco, Rendrik F.; Porcher, Raphael; Bittencourt, Henrique; Silva, Wilson A.; Latouche, Aurelien et al. (2002): Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. In: *Blood* 100 (12), S. 3908–3918. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1033.
- Rocha, Vanderson; Labopin, Myriam; Sanz, Guillermo; Arcese, William; Schwerdtfeger, Rainer; Bosi, Alberto et al. (2004): Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. In: *N. Engl. J. Med.* 351 (22), S. 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa041469.
- Rodríguez, Lilia Cristina De la Cruz; Araujo, Carmen Rosa; Posleman, Sara Emilia; Rey, María del Rosario (2007): Hepatotoxic effect of cyclosporin A in the mitochondrial respiratory chain. In: *J Appl Toxicol* 27 (4), S. 310–317. DOI: 10.1002/jat.1192.
- Rowe, Vanessa; Banovic, Tatjana; MacDonald, Kelli P.; Kuns, Rachel; Don, Alistair L.; Morris, Edward S. et al. (2006): Host B cells produce IL-10 following TBI and attenuate acute GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. In: *Blood* 108 (7), S. 2485–2492. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016063.
- Ruan, Qingguo; Chen, Youhai H. (2012): Nuclear factor- κ B in immunity and inflammation: the Treg and Th17 connection. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 946, S. 207–221. DOI: 10.1007/978-1-4614-0106-3_12.
- Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF: A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1997, 19:759-764.
- RUSH, D. (1991): Cyclosporine toxicity to organs other than the kidney. In: *Clinical Biochemistry* 24 (1), S. 101–105. DOI: 10.1016/0009-9120(91)90399-Y.
- Saito, K. et al. Involvement of CD40 ligand-CD40 and CTLA4-B7 pathways in murine acute graft-versus-host disease induced by allogeneic T cells lacking CD28. *J Immunol* 1998. 160:4225-4231.
- Sairafi, D.; Uzunel, M.; Remberger, M.; Ringdén, O.; Mattsson, J. (2008): No impact of NOD2/CARD15 on outcome after SCT. In: *Bone Marrow Transplant.* 41 (11), S. 961–964. DOI: 10.1038/bmt.2008.9.
- Sakihama, Toshiko; Smolyar, Alex; Reinherz, Ellis L. (1995): Molecular recognition of antigen involves lattice formation between CD4, MHC class II and TCR molecules. In: *Immunology Today* 16 (12), S. 581–587. DOI: 10.1016/0167-5699(95)80081-6.
- Schrezenmeier, Hubert; Passweg, Jakob R.; Marsh, Judith C W; Bacigalupo, Andrea; Bredeson, Christopher N.; Bullorsky, Eduardo et al. (2007): Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. In: *Blood* 110 (4), S. 1397–1400. DOI: 10.1182/blood-2007-03-081596.
- Scott, Melanie J.; Chen, Christine; Sun, Qian; Billiar, Timothy R. (2010): Hepatocytes express functional NOD1 and NOD2 receptors: a role for NOD1 in hepatocyte CC and CXC chemokine production. In: *J. Hepatol.* 53 (4), S. 693–701. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.026.
- SencerSF,Haake RJ ,WeisdorfDJ.Hemorrhagiccystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56: 875-879.
- Seo, K. W.; Kim, D. H.; Sohn, S. K.; Lee, N. Y.; Chang, H. H.; Kim, S. W. et al. (2005): Protective role of interleukin-10 promoter gene polymorphism in the pathogenesis of invasive pulmonary aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 36 (12), S. 1089–1095. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705181.
- Sette A, Alexander J, Grey H: Interaction of antigenic peptides with MHC and T CR molecules. *Clin Immunol Immunopathol* 76:168, 1995.

- Shaw, Michael H.; Reimer, Thornik; Sánchez-Valdepeñas, Carmen; Warner, Neil; Kim, Yun-Gi; Fresno, Manuel; Nuñez, Gabriel (2009): T cell-intrinsic role of Nod2 in promoting type 1 immunity to *Toxoplasma gondii*. In: *Nat. Immunol.* 10 (12), S. 1267–1274. DOI: 10.1038/ni.1816.
- Shi, Yufang; Hu, Gangzheng; Su, Juanjuan; Li, Wenzhao; Chen, Qing; Shou, Peishun et al. (2010): Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. In: *Cell Res.* 20 (5), S. 510–518. DOI: 10.1038/cr.2010.44.
- Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE et al, Chronic-graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinico-pathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980;69(2): 204-17.
- Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology.* 1988 May-Jun;8(3):463-70.
- Shulman, Howard M.; Kleiner, David; Lee, Stephanie J.; Morton, Thomas; Pavletic, Steven Z.; Farmer, Evan et al. (2006): Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12 (1), S. 31–47. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023.
- Simpson E. Minor transplantation antigens: mouse models for human host-versus-graft, graft-versus-host and graft-versus-leukemia reactions. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1998;46(6):331-9.
- Simpson, Elizabeth; Roopenian, Derry; Goulmy, Els (1998): Much ado about minor histocompatibility antigens. In: *Immunology Today* 19 (3), S. 108–112. DOI: 10.1016/S0167-5699(98)80007-8.
- Sloan-Lancaster, Joanne; Allen, Paul M. (1995): Significance of T-cell stimulation by altered peptide ligands in T cell biology. In: *Current Opinion in Immunology* 7 (1), S. 103–109. DOI: 10.1016/0952-7915(95)80035-2.
- Sloane JP, Farthing MJ, Powles RL. Histopathological changes in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol.* 1980 Apr;33(4):344-50.
- Smedsrod B, De Bleser PJ, Braet F, Loviseti P, Vanderkerken K, Wisse E, et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* (1994) 35:1509–16. doi:10.1136/gut.35.11.1509
- Socie G, Loiseau P, Tamouza R, et al. Both genetic and clinical factors predict the development of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2001; 72:699–706
- Socié, Gérard; Schmoor, Claudia; Bethge, Wolfgang A.; Ottinger, Hellmut D.; Stelljes, Matthias; Zander, Axel R. et al. (2011): Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. In: *Blood* 117 (23), S. 6375–6382. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329821.
- Sorrer, Mohamed L.; Maris, Michael B.; Storer, Barry; Sandmaier, Brenda M.; Diaconescu, Razvan; Flowers, Christopher et al. (2004): Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. In: *Blood* 104 (4), S. 961–968. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0545.
- Spierings, Eric; Goulmy, Els (2005): Expanding the immunotherapeutic potential of minor histocompatibility antigens. In: *J. Clin. Invest.* 115 (12), S. 3397–3400. DOI: 10.1172/JCI27094.
- Starzl, T. E.; Klintmalm, G. B.; Porter, K. A.; Iwatsuki, S.; Schröter, G. P. (1981): Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. In: *N. Engl. J. Med.* 305 (5), S. 266–269. DOI: 10.1056/NEJM198107303050507.
- Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5074-87.
- Stern, M.; Brand, R.; Witte, T. de; Sureda, A.; Rocha, V.; Passweg, J. et al. (2008): Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. In: *Am. J. Transplant.* 8 (10), S. 2149–2157. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02374.x.
- Stewart, Betty L.; Storer, Barry; Storek, Jan; Deeg, H. Joachim; Storb, Rainer; Hansen, John A. et al. (2004): Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 104 (12), S. 3501–3506. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0200.
- Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology.* 2000 Feb;118(2):422-30.

Stone BG, Udani M, Sanghvi A, Warty V, Plocki K, Bedetti CD, Van Thiel DH. Cyclosporin A-induced cholestasis. The mechanism in a rat model. *Gastroenterology*. 1987 Aug;93(2):344-51.

Storb R, Deeg H J, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. (1986): Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. In: *N. Engl. J. Med.* 314 (12), S. 729–735. DOI: 10.1056/NEJM198603203141201.

Storb R, Rudolph R. H., Thomas, E. D. (1971): Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. In: *J. Clin. Invest.* 50 (6), S. 1272–1275. DOI: 10.1172/JCI106605.

Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. (1986) Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-vs-host disease. *Blood* 68:119

Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, Reddy R, Margolis DA, Prumbaum M, Seropian SE, McDonald GB. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1265-71

Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appears in *Blood*. 1989;74:1180]. *Blood*. 1989;73:1720-1728.

Sullivan KM, Mori M, Sanders J, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 (suppl 1): 127–34.

Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appears in *Blood*. 1989;74:1180]. *Blood*. 1989;73:1720-1728.

Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. (1986) Hyperacute graft-vs- host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 67:1172

Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G, et al. Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:1129- 1136

Szydlo R, Goldman JM, Klein JP et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104: 3501–3506.

Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hovs JM, Jacobsen N, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaoka T, Rowlings PA, Sondel PM, van Bakkum DW, van Rood JJ, Vowels MR, Zhang MJ, Horowitz MM. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1767-77.

Tauchmanová, Libuse; Selleri, Carmine; Rosa, Gennaro de; Sammartino, Annalidia; Di Carlo, Costantino; Musella, Tittania et al. (2007): Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review. In: *Menopause* 14 (2), S. 320–330. DOI: 10.1097/01.gme.0000232032.84788.8c.

Teshima, Takanori; Ordemann, Rainer; Reddy, Pavan; Gagin, Svetlana; Liu, Chen; Cooke, Kenneth R.; Ferrara, James L M (2002): Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. In: *Nat. Med.* 8 (6), S. 575–581. DOI: 10.1038/nm0602-575.

Thomas, E. D.; Storb, R.; Clift, R. A.; Fefer, A.; Johnson, L.; Neiman, P. E. et al. (1975): Bone-marrow transplantation (second of two parts). In: *N. Engl. J. Med.* 292 (17), S. 895–902. DOI: 10.1056/NEJM197504242921706.

Travassos, Leonardo H.; Carneiro, Leticia A M; Ramjeet, Mahendrasingh; Hussey, Seamus; Kim, Yun-Gi; Magalhães, João G. et al. (2010): Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. In: *Nat. Immunol.* 11 (1), S. 55–62. DOI: 10.1038/ni.1823.

Traub S, von Aulock S, Hartung T, Hermann C. MDP and other muropeptides--direct and synergistic effects on the immune system *J Endotoxin Res.* 2006;12(2):69-85..

- Troutt, A. B.; Maraskovsky, E.; Rogers, L. A.; Pech, M. H.; Kelso, A. (1992): Quantitative analysis of lymphokine expression in vivo and in vitro. In: *Immunol. Cell Biol.* 70 (Pt 1), S. 51–57. DOI: 10.1038/icb.1992.8.
- Trzonkowski, Piotr; Bieniaszewska, Maria; Juścińska, Jolanta; Dobyszek, Anita; Krzystyniak, Adam; Marek, Natalia et al. (2009): First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. In: *Clin. Immunol.* 133 (1), S. 22–26. DOI: 10.1016/j.clim.2009.06.001.
- Turpeinen, H.; Ojala, P. J.; Ojala, K.; Miettinen, M.; Volin, L.; Partanen, J. (2013): Minor histocompatibility antigens as determinants for graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. In: *Int. J. Immunogenet.* 40 (6), S. 495–501. DOI: 10.1111/iji.12051.
- Uehara, Akiko; Fujimoto, Yukari; Fukase, Koichi; Takada, Haruhiko (2007): Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. In: *Mol. Immunol.* 44 (12), S. 3100–3111. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.02.007.
- Ukena SN, Grosse J, Mischak-Weissinger E et al. Acute but not chronic graft-versus-host disease is associated with a reduction of circulating CD4(?)CD25 (high)CD127 (low/-) regulatory T cells. *Ann Hematol* 2011a 90:213–218a
- Ukena, Sya N.; Velaga, Sarvari; Geffers, Robert; Grosse, Jens; Baron, Udo; Buchholz, Stefanie et al. (2011): Human regulatory T cells in allogeneic stem cell transplantation. In: *Blood* 118 (13), S. e82-92. DOI: 10.1182/blood-2011-05-352708.
- Urbano-Ispizua A, Rozman C, Martínez C, et al. Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Blood* 1997; 89: 3967–73.
- Van Bekkum DW, de Vries MJ . *Radiation Chimaeras* London Logos Press 1967
- van Bekkum DW, Roodenburg J, Heidt PJ, van der Waaij D. Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *J Natl Cancer Inst.* 1974;52(2):401-404.
- van den Brink, Marcel R M; Burakoff, Steven J. (2002): Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation. In: *Nat. Rev. Immunol.* 2 (4), S. 273–281. DOI: 10.1038/nri775.
- van der Velden, W J F M; Blijlevens, N M A; Maas, F M H M; Schaap, N P M; Jansen, J. H.; van der Reijden, B A et al. (2009): NOD2 polymorphisms predict severe acute graft-versus-host and treatment-related mortality in T-cell-depleted haematopoietic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 44 (4), S. 243–248. DOI: 10.1038/bmt.2009.21.
- van Heel, D. A. (2002): Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF-kappaB transcription factors. In: *Human Molecular Genetics* 11 (11), S. 1281–1289. DOI: 10.1093/hmg/11.11.1281.
- van Heel, David A; Ghosh, Subrata; Butler, Matt; Hunt, Karen A.; Lundberg, Anna M. C.; Ahmad, Tariq et al. (2005): Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. In: *The Lancet* 365 (9473), S. 1794–1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66582-8.
- van Heel, David A; Hunt, Karen A.; King, Kathy; Ghosh, Subrata; Gabe, Simon M.; Mathew, Christopher G. et al. (2006): Detection of muramyl dipeptide-sensing pathway defects in patients with Crohn's disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 12 (7), S. 598–605. DOI: 10.1097/01.ibd.0000225344.21979.89.
- van Limbergen, Johan; Russell, Richard K.; Nimmo, Elaine R.; Satsangi, Jack (2007): The genetics of inflammatory bowel disease. In: *Am. J. Gastroenterol.* 102 (12), S. 2820–2831. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01527.x.
- Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, Giorgiani G, Arcese W, Iori AP, Falda M, Bosi A, Miniero R, Alessan- drino P, Dini G, Rotoli B, Bacigalupo A: Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low- dose 6-methyl- prednisolone: a multicenter randomized trial from the Ital- ian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998, 92:2288-2293
- Via CS, Finkelman FD. Critical role of interleukin-2 in the development of acute graft-versus-host disease. *Int Immunol.* 1993 Jun;5(6):565-72.
- Vidal, K. (1996): Endogenous altered peptide ligands can affect peripheral T cell responses. In: *Journal of Experimental Medicine* 183 (4), S. 1311–1321. DOI: 10.1084/jem.183.4.1311.
- Vogelsang, Georgia B.; Lee, Linda; Bensen-Kennedy, Debra M. (2003): Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. In: *Annu. Rev. Med.* 54, S. 29–52. DOI: 10.1146/annurev.med.54.101601.152339.

- Voss, Eske; Wehkamp, Jan; Wehkamp, Kai; Stange, Eduard F.; Schröder, Jens M.; Harder, Jürgen (2006): NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. In: *J. Biol. Chem.* 281 (4), S. 2005–2011. DOI: 10.1074/jbc.M511044200.
- Vossen JM, Heidt PJ, van den Berg H, Gerritsen EJ, Hermans J, Dooren LJ. Prevention of infection and graft-versus-host disease by suppression of intestinal microflora in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9(1):14-23
- Wagner, John E.; Thompson, John S.; Carter, Shelly L.; Kernan, Nancy A. (2005): Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II–III trial. In: *The Lancet* 366 (9487), S. 733–741. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66996-6.
- Wang, L-R; Dong, L-J; Zhang, M-J; Lu, D-P (2008): Correlations of human herpesvirus 6B and CMV infection with acute GVHD in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 42 (10), S. 673–677. DOI: 10.1038/bmt.2008.238.
- Wang, Yue; Kato, Naoya; Hoshida, Yujin; Yoshida, Hideo; Taniguchi, Hiroyoshi; Goto, Tadashi et al. (2003): Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. In: *Hepatology* 37 (1), S. 65–71. DOI: 10.1053/jhep.2003.50017.
- Wang MG, Szebeni J, Pearson DA, Szot GL, Sykes M: Inhibition of graft-versus-host disease by interleukin-2 treatment is associated with altered cytokine production by expanded graft versus host reactive CD4+ helper cells. *Transplantation* 60:481, 1995.
- Wang XN, Lange C, Schulz U, Sviland L, Eissner G, Oliver KM, Jackson GH, Holler E, Dickinson AM. Interleukin-10 modulation of alloreactivity and graft-versus-host reactions. *Transplantation.* 2002 Sep 27;74(6):772-8.
- Wasem, C.; Frutschi, C.; Arnold, D.; Vallan, C.; Lin, T.; Green, D. R. et al. (2001): Accumulation and Activation-Induced Release of Preformed Fas (CD95) Ligand During the Pathogenesis of Experimental Graft-Versus-Host Disease. In: *The Journal of Immunology* 167 (5), S. 2936–2941. DOI: 10.4049/jimmunol.167.5.2936.
- Wehkamp, J.; Harder, J.; Weichenthal, M.; Schwab, M.; Schäffeler, E.; Schlee, M. et al. (2004): NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. In: *Gut* 53 (11), S. 1658–1664. DOI: 10.1136/gut.2003.032805.
- Weiden, P. L.; Sullivan, K. M.; Flournoy, N.; Storb, R.; Thomas, E. D. (1981): Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. In: *N. Engl. J. Med.* 304 (25), S. 1529–1533. DOI: 10.1056/NEJM198106183042507.
- Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, Kersey J, Filipovich A. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1991 Jun;51(6):1197-203.
- Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood.* 1990;75:1024-1030.
- Wehkamp J, Salzman N.H, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras R.E, Shen B, Schaeffeler, Schwab, Linzmeier et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 (2005), pp. 18129–18134
- Welniak, Lisbeth A.; Blazar, Bruce R.; Murphy, William J. (2007): Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Annu. Rev. Immunol.* 25, S. 139–170. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141606.
- Wermke, Martin; Maiwald, Stefanie; Schmelz, Renate; Thiede, Christian; Schetelig, Johannes; Ehninger, Gerhard et al. (2010): Genetic variations of interleukin-23R (1143AG) and BPI (A645G), but not of NOD2, are associated with acute graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16 (12), S. 1718–1727. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.06.001.
- Wernicke, Caroline M.; Grunewald, Thomas G P; Juenger, Hendrik; Kuci, Selim; Kuci, Zyráfete; Koehl, Ulrike et al. (2011): Mesenchymal stromal cells for treatment of steroid-refractory GvHD: a review of the literature and two pediatric cases. In: *Int Arch Med* 4 (1), S. 27. DOI: 10.1186/1755-7682-4-27.
- Wingard JR, S Piantadosi S, Vogelsang GB, Farmer ER, Jabs DA, Levin LS, Beschoner WE, Cahill RA, Miller DF and D Harrison Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation *Blood* 1989 74: 1428-1435
- Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant.* 2006;11(1):16-23.

- Wolff, Daniel; Bertz, Hartmut; Greinix, Hildegard; Lawitschka, Anita; Halter, Jörg; Holler, Ernst (2011): The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. In: *Dtsch Arztebl Int* 108 (43), S. 732–740. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0732.
- Wolff, Daniel; Gerbitz, Armin; Ayuk, Francis; Kiani, Alexander; Hildebrandt, Gerhard C.; Vogelsang, Georgia B. et al. (2010): Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16 (12), S. 1611–1628. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.06.015.
- Woo, S.-B.; Lee, S. J.; Schubert, M. M. (1997): Graft-vs.-Host Disease. In: *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 8 (2), S. 201–216. DOI: 10.1177/10454411970080020701.
- Wu, C. J.; Yang, X. F.; McLaughlin, S.; Neuberg, D.; Canning, C.; Stein, B. et al. (2000): Detection of a potent humoral response associated with immune-induced remission of chronic myelogenous leukemia. In: *J. Clin. Invest.* 106 (5), S. 705–714. DOI: 10.1172/JCI10196.
- Wysocki, C. A.; Burkett, S. B.; Panoskaltis-Mortari, A.; Kirby, S. L.; Luster, A. D.; McKinnon, K. et al. (2004): Differential Roles for CCR5 Expression on Donor T Cells during Graft-versus-Host Disease Based on Pretransplant Conditioning. In: *The Journal of Immunology* 173 (2), S. 845–854. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.845.
- Wysocki, Christian A.; Panoskaltis-Mortari, Angela; Blazar, Bruce R.; Serody, Jonathan S. (2005): Leukocyte migration and graft-versus-host disease. In: *Blood* 105 (11), S. 4191–4199. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4726.
- Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzal T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. . *Ann Transplant.* 2006;11(1):16-23.
- Yan, Arthur W.; Fouts, Derrick E.; Brandl, Johannes; Stärkel, Peter; Torralba, Manolito; Schott, Eckart et al. (2011): Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. In: *Hepatology* 53 (1), S. 96–105. DOI: 10.1002/hep.24018.
- Yang, Y. G.; Dey, B. R.; Sergio, J. J.; Pearson, D. A.; Sykes, M. (1998): Donor-derived interferon gamma is required for inhibition of acute graft-versus-host disease by interleukin 12. In: *J. Clin. Invest.* 102 (12), S. 2126–2135. DOI: 10.1172/JCI4992.
- Yoshihara, Satoshi; Yanik, Gregory; Cooke, Kenneth R.; Mineishi, Shin (2007): Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13 (7), S. 749–759. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.001.
- Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5695-702.
- Yang Y, Wilson JM: CD40 ligand-dependent T cell activation: requirement of B7-CD28 signaling through CD40. *Science* 273:1862, 1996
- Yu C, Linsley P, Seidel K, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin fusion protein combined with methotrexate/cyclosporine as graft-versus-host disease prevention in a canine dog leukocyte antigen-nonidentical marrow transplant model. *Transplantation* 2000;69(3):450–454.
- Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int.* 1994 Nov;46(5):1443-58.
- Zaja, F.; Bacigalupo, A.; Patriarca, F.; Stanzani, M.; Van Lint, M T; Fili, C. et al. (2007): Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. In: *Bone Marrow Transplant.* 40 (3), S. 273–277. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705725.
- Zanello, Galliano; Goethel, Ashleigh; Forster, Katharina; Geddes, Kaoru; Philpott, Dana J.; Croitoru, Kenneth (2013): Nod2 activates NF-κB in CD4+ T cells but its expression is dispensable for T cell-induced colitis. In: *PLoS ONE* 8 (12), S. e82623. DOI: 10.1371/journal.pone.0082623.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektives

Tabelle 2: Überblicksdarstellung der Transplantationsrisiken

Tabelle 3: Kriterien zur Sepsis Diagnosestellung Verdacht auf eine Infektion oder
Beweis mit einem anderen der folgenden Merkmale:

Tabelle 4 : GvHD-Grading nach Glucksberg und Thomas

Tabelle 5: Klinische Stadien der akuten GvHD (Thomas)

Tabelle 6 : VOD Diagnose Kriterien

Tabelle 7: Genauere Aufteilung der „Anderen Hepatopathien“

Tabelle 8: Auftreten der Hepatopathien

Tabelle 9: Laborprofil bei Cyclosporin A assoziierter Toxizität

Tabelle 10: Laborprofil bei septischer Hepatopathie

Tabelle 11: Laborprofil bei Leber GvHD

Tabelle 12: Laborprofil bei VOD

Tabelle 13: Laborprofil bei „Andere“

Tabelle 14: TRM und Überleben bei auftretenden Hepatopathien im Beobachtungszeit-
raum

Tabelle 15: Cyclosporin A Toxizität und Risikofaktoren

Tabelle 16: GvHD-Leber und Risikofaktoren

Tabelle 17: VOD und Risikofaktoren

Tabelle 18: Cox Regressionsanalyse der Risikofaktoren

Tabelle 19: Risikofaktoren für TRM bei gleichzeitiger Leber-GvHD

Tabelle 20: TRM Abhängigkeit von Risikofaktoren bei Leber-GvHD

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientendiagnosen

Abbildung 2: Aufteilung der Hepatopathien

Abbildung 3: Stadien Verteilung der Leber-GvHD

Abbildung 4: Leber-GvHD in Kombination mit anderen GvHD Ausprägungen

Abbildung 5: Die Kombination der Leber-GvHD mit anderen GvHD Entitäten

Abbildung 6: Overall survival der Hepatopathien

Abbildung 7: TRM Überlebensfunktion isolierte vs. komplizierte GvHD

Abbildung 8: TRM Überlebensfunktion Leber-GvHD gruppiert

Abbildung 9: Darstellung der Erhöhten Leber GvHD Inzidenz bei positiven NOD 2
SNP 8 Polymorphismus

Abbildung 10: 1-Jahres Überleben in Abhängigkeit vom Konditionierungsschema

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ATG	Antithymozyten-Globulin
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CARD15	Caspase Recruitment Domain 15
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalie-Virus
CRP	C-reactives Protein
CsA	Cyclosporin
DNA	Desoxyribonucleic acid
G-CSF	Granulozyte-Colony-Stimulating Factor
GvH	Graft-versus-Host
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transferase
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
SZT	Stammzelltransplantation
HLA	Human leukocyte antigen
IBMTR	International blood and marrow transplant research
IL	Interleukin
IP	idiopathisch interstitielle Pneumonitis

KMT	Knochenmarkstransplantation
LPS	Lipopolysaccharide
MDP	Muramyl dipeptide
MHC	Major histocompatibility complex
miHA	Minor histocompatibility antigen
MMF	Mycophenolat-Mophetil
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
SNP	Single-nucleotid-polymorphismus
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation
TCR	T-Zell Rezeptor
TNF	Tumor necrosis factor
TRM	Tumor related mortality
URD	unrelated donor
VOD	Veno-occlusive Disease

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Ernst Holler bedanken, der mir das Thema zur Bearbeitung überlies und mir im gesamten Entstehungsprozess mit Rat zur Seite stand. Seine Hilfsbereitschaft, sein Wissen und seine Anmerkungen halfen mir, diese Arbeit entstehen zu lassen. Vielen Dank!

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der jeweiligen Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich für das Verfassen dieser Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- oder Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der hier vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt